

Institut für Pathologie

HABILITATIONSSCHRIFT

Zur Erlangung der Lehrbefähigung
Für das Fach
Pathologie

Konzept für eine klinisch orientierte Autopsie von Feten unter Nutzung informationstechnischer Methoden

Vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin
von

Frau Dr. med. Cornelia Tennstedt

Geboren am 11.08.1963 in Mühlhausen/ Thüringen

Präsident: Prof. Dr. J. Mlynek
Dekan: Prof. Dr. med. J. Dudenhausen

Gutachter: 1. Prof. Dr. N. Böhm
2. Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. K. Kayser

eingereicht im: Juni 2001
Datum der Habilitation: 29. Januar 2002

Abstrakt:

Aufgrund der rasanten technischen Entwicklung im Bereich der pränatalen Diagnostik in den letzten Jahren werden mehr angeborene Fehlbildungen zu einem früheren Zeitpunkt der Schwangerschaft und detaillierter erkannt. Das führt dazu, dass die zur Autopsie gelangenden Feten zunehmend kleiner sind und komplexere Befunde aufweisen. Gleichzeitig werden die genetischen Ursachen von mehr Erkrankungen, Fehlbildungen und Syndromen aufgedeckt, so dass die DNA-Diagnostik, Chromosomenanalyse u.a. molekulargenetische und biochemische Erkenntnisse die klinisch-genetische Diagnostik zunehmend ergänzen.

Durch Festlegung einer gezielten Autopsiestrategie und Nutzung moderner Kommunikationsmittel kann der Pathologe die in den letzten Jahren gestiegenen klinischen Anforderungen erfüllen. Ein Problem ist es jedoch, dass nicht genügend Pathologen auf dem Gebiet der Fetalpathologie spezialisiert sind. Das trifft nicht nur für Deutschland zu, sondern das ist mehr oder weniger eine weltweite Situation. Ein möglicher Lösungsansatz dieses Problems wäre die Nutzung von Softwareprogrammen, die dazu dienen, unerfahrene Pathologen moderne Anleitungen während der Autopsie von Feten zu geben. Das kann mit einer telepathologischen Betreuung durch einen Experten auf diesem Gebiet kombiniert werden. Darüberhinaus erlaubt die derzeitige digitalisierte Befunddokumentation den Vergleich aktueller mit gespeicherten Fällen sowie Recherchen und stellt eine gute Basis zur Erstellung von Lehrmaterial dar.

Schlagwörter:

Autopsie, Fetus - Autopsiebericht - Ultraschall, pränatal - Perinatalmedizin, Zentrum - Qualitätskontrolle - interdisziplinäre Zusammenarbeit - Telepathologie - Bilddatenbank - Bildqualität

Abstract:

Due to the enormous technical developments in recent years in the area of prenatal ultrasound more malformations are detected in greater detail and at an earlier point in time during pregnancy than in the past. As a result, fetuses of increasingly smaller size and with complex diagnoses are presented for autopsy. At the same time, the genetic causes of ever more diseases, malformations and syndromes are being discovered, so that DNA diagnostics, chromosome analysis and, among others, molecular-genetic and biochemical investigations have come increasingly to complement clinical-genetic diagnostics.

Through establishment of a clinically oriented autopsy strategy and the use of modern communication media, pathologists can satisfy the increased clinical demands of recent years. The remaining problem is that we do not have enough pathologists experienced in fetal pathology. This is not only true for Germany, it is more less the situation worldwide. One means of dealing with this problem may be the use of software programs to guide inexperienced pathologists through the modern autopsy procedure. This can be combined with the use of telepathological advice given by an expert in the field. Over and above this, digitized documentation of findings can be used in research, which allows the comparison of current with previously saved cases and presents a good basis for the development of education material.

Keywords:

Autopsy, fetal - post-mortem report - ultrasound, prenatal - perinatal medicine, center for - quality control - interdisciplinary cooperation - telepathology - image database - images, quality

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1. Pränatalmedizin	1
1.1.1. Interdisziplinäre Zusammenarbeit in der Pränatalmedizin	1
1.1.2. Pränatale Diagnostik und Therapie	2
1.1.3. Stellenwert der Genetik	5
1.1.4. Postmortale Radiographie	6
1.1.5. Stellung der Pathologie	7
1.2. Anforderungsspektrum an die Autopsie von Feten	7
1.3. Planung und Dokumentation der Autopsie von Feten	8
1.3.1. Historische Entwicklung	8
1.3.2. Moderne Methoden	11
1.3.3. Telepathologie	12
2. ZIEL UND AUFGABENSTELLUNG	13
3. MATERIAL UND METHODE	14
3.1. Klinische Forderungen an die Autopsie von Feten	14
3.2. Autopsieprotokolle deutscher Universitätsinstitute	15
3.3. Vergleich von pränatal-sonographischer und autoptischer Diagnostik	16
3.4. Arbeitsplatz für die Autopsie von Feten	19
3.5. Telepathologie	22
3.5.1. Definition und Prinzipien	22
3.5.2. Das Telepathologiesystem TPS	23
3.5.3. Kompressionsstudie zur Bildqualität	25
3.5.4. Autopsiestudie zur Evaluierung der Telepathologie (online)	29
3.5.5. Herzstudie zur Evaluierung der Telepathologie (offline)	31
3.6. Sektionstechniken bei Herzfehlbildungen	34
4. ERGEBNISSE	37
4.1. Darstellung der veränderten klinischen Forderungen an die Autopsie	37
4.1.1. Pränatale Diagnostik und Genetik	37
4.1.2. Alter der Feten zum Zeitpunkt der Autopsie	38
4.2. Vergleich pränataler und autoptischer Diagnostik	39
4.3. Aktueller Stand der Standardisierung von Autopsieprotokollen	44
4.3.1. Internationale Richtlinien	44
4.3.2. Autopsieprotokolle deutscher Universitätsinstitute	45
4.4. Anforderungskatalog an die Autopsie von Feten	47
4.5. Strategien bei der Sektion von Feten	48
4.5.1. Feten mit spezieller Fragestellung	48
4.5.2. Sektionsstrategie bei Herzfehlbildungen	51
4.6. Telepathologie	54
4.6.1. Einfluss der Kompression auf die Bildqualität	54
4.6.2. Autopsiestudie zur Evaluierung der Telepathologie (online)	58
4.6.3. Herzstudie zur Evaluierung der Telepathologie (offline)	59
5. DISKUSSION	62
5.1. Relevanz der Aufgabenstellung	62
5.2. Realisierbarkeit des Anforderungskatalogs	62
5.3. Strategien bei der Sektion von Feten	65
5.4. Vergleich pränataler und autoptischer Untersuchungs-ergebnisse	66
5.5. Stand der Autopsie von Feten in der Bundesrepublik	68
5.6. Nutzung der Telepathologie	69
5.7. Zukünftige Bedeutung einer klinisch orientierten Autopsie	71
6. ZUSAMMENFASSUNG	73
7. ANHANG	84

1. Einleitung

Die Autopsie von Feten spielte lange Zeit lediglich eine untergeordnete Rolle. Eine Ursache dafür war die nur marginale medizinische Betreuung während Schwangerschaft und Geburt, so dass die überwiegende Zahl an Aborten und Totgeburten pathologisch-anatomisch nicht begutachtet werden konnte. Da man Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen vorgeburtlich nicht präzise diagnostizieren konnte, waren detaillierte pathologische Erkenntnisse darüber allenfalls von akademischem Interesse.

Die enorme Entwicklung der pränatalen Ultraschalltechnik in den letzten Jahren und der damit möglichen diagnostischen und therapeutischen Verfahren hat die klinische Sicht auf die Autopsie von Feten stark verändert. D.h. pränatal werden Fehlbildungen und pathologische Befunde detaillierter und zu einem früheren Zeitpunkt der Schwangerschaft erkannt. Zusätzlich hat die zytogenetische und molekularzytogenetische Diagnostik eine erhebliche Bedeutung für die mögliche Zuordnung autopsischer Befunde zu einem Fehlbildungssyndrom bekommen, was die Grundlage für Aussagen zum Wiederholungsrisiko der Erkrankung darstellt.

Ausgehend von der aktuellen interdisziplinären Zusammenarbeit in der Prä- und Perinatalmedizin, an der pränatale Diagnostik, Geburtshilfe, Genetik, Neonatologie, Kinderchirurgie, Radiologie und Pathologie beteiligt sind (Abschnitt 1.1), sollen die veränderten klinischen Forderungen an die Autopsie von Feten abgeleitet werden (Abschnitt 1.2).

Im Abschnitt 1.3 werden die prinzipiellen Möglichkeiten des Pathologen für die Planung, Durchführung und Dokumentation der Autopsie von Feten dargestellt, um den veränderten klinischen Forderungen gerecht werden zu können.

1.1. Pränatalmedizin

1.1.1. Interdisziplinäre Zusammenarbeit in der Pränatalmedizin

Anliegen der heutigen modernen pränatalen Diagnostik ist es, neben der Erkennung einer Schwangerschaft und der Bestimmung des Schwangerschaftsalters, frühzeitig Normabweichungen in Form von Wachstums- und Entwicklungsstörungen sowie fetalen Erkrankungen zu erfassen (Bollmann et al. 1995) und wenn möglich, therapeutische Konsequenzen zu ziehen.

Umfangreiche Kenntnisse und Erfahrungen, die dazu nötig sind, kann der Diagnostiker nur an großen Kliniken mit Zentralisierung gewinnen. In den frühen 80er Jahren etablierten sich weltweit pränatalmedizinische Zentren (z.B. in London, Paris, New York, München und Berlin) mit umfangreichen pränatal-diagnostischen und -therapeutischen Möglichkeiten.

Die wesentlichen Abläufe in der Pränatalmedizin sind im nachfolgenden Schema (Abb.1) dargestellt.

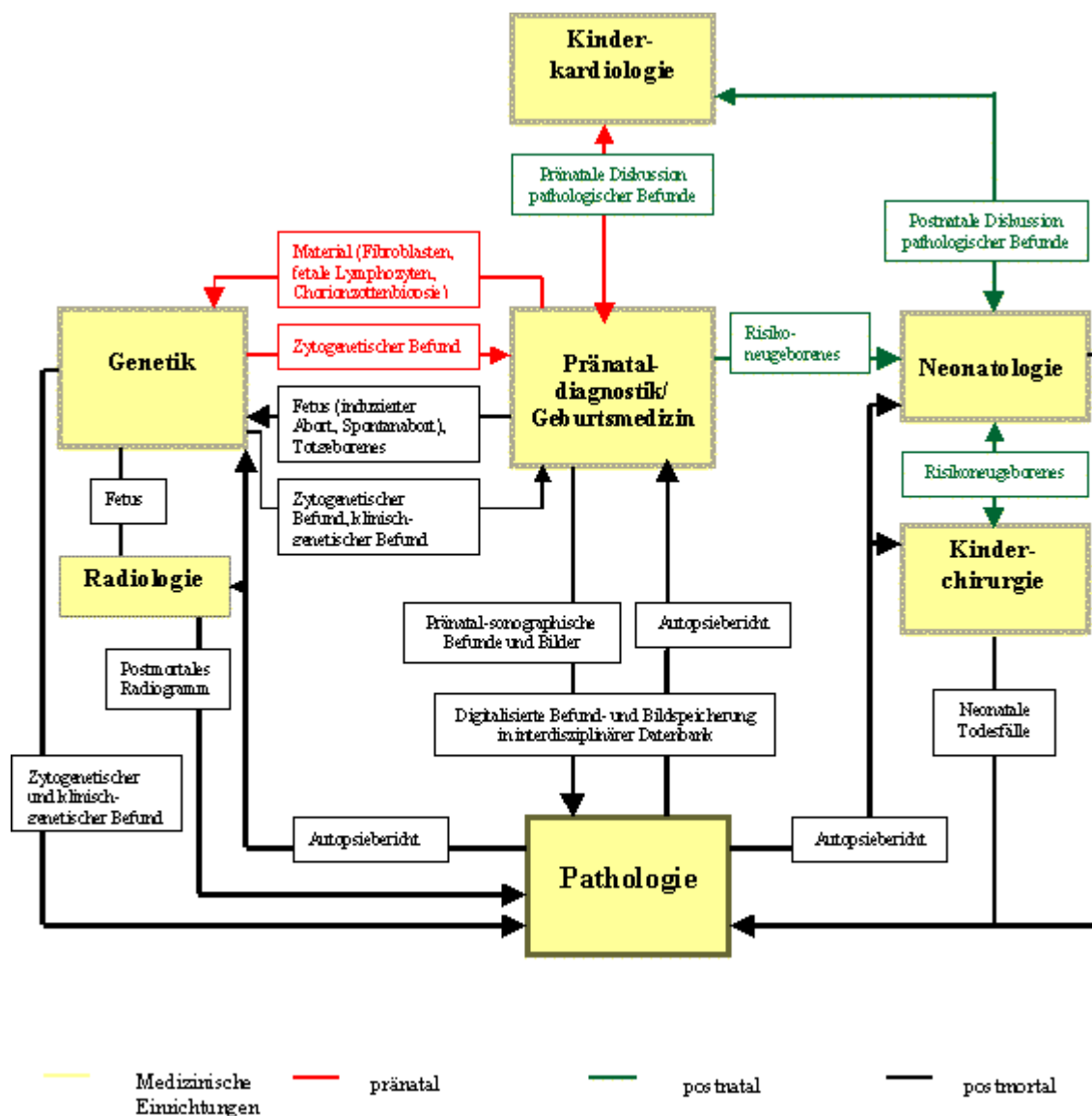


Abb. 1: Interdisziplinäre Zusammenarbeit in der Prä- und Perinatalmedizin

1.1.2. Pränatale Diagnostik und Therapie

Blastopathien sind Entwicklungsstörungen, die während der Blastozystogenese (1.-18. Entwicklungstag) entstehen. Embryopathien sind Einzel- oder Mehrfachfehlbildungen, die durch eine Schädigung der Frucht zwischen dem 19. Entwicklungstag und dem Ende des 56. (84.) Entwicklungstages zustande kommen. Embryopathien sind genetisch bedingt oder Folgen äußerer Ursachen (z.B. Medikamente, Strahlen, Infektionen etc.). Fetopathien sind Erkrankungen, die auf eine Fruchtschädigung während der Fetalperiode (≥ 11 . Entwicklungswoche) zurückzuführen sind. Ursachen sind intrauterine Infektionen, endokrine Störungen, Enzymdefekte oder immunologische Reaktionen. Zu diesem Zeitpunkt der intrauterinen Entwicklung sind die Organe bereits angelegt, so dass durch die Schädigung keine Fehlbildung mehr, sondern eine Erkrankung der fetoplazentaren Einheit hervorgerufen wird.

Etwa 3% der Neugeborenen zeigen schwere Einzelfehlbildungen, bei einem geringeren Teil, etwa 0,7%, liegt ein multipler Fehlbildungskomplex vor (Connor und Ferguson-Smith 1993). Die wichtigsten Fehlbildungen treten mit einer Häufigkeit von 1:1.000 bis 1:10.000 Geburten auf (Witkowski et al. 1995). Die Diagnostik extrem seltener Fehlbildungen erfordert eine hohe Qualifikation des Untersuchers. Sehr erfahrene Pränataldiagnostiker erkennen in Deutschland 90% aller morphologischen Fehlbildungen, während bei Basisuntersuchungen niedergelassener Frauenärzte nur 20-40 % erfasst werden (Meinel 1995).

Durch die rasante technische Entwicklung im Bereich der pränatalen Diagnostik und die gestiegenen Erfahrungen der Geburtshelfer in den letzten Jahren werden Fehlbildungen zu einem früheren Zeitpunkt der Schwangerschaft und detaillierter erkannt (Chaoui und Bollmann 1994a, Sohn und Holzgreve 1995, Bollmann et al. 1997, Frommelt und Frommelt 1999, Neilson 2000). Als Folge dieser Entwicklung hat sich der Anteil an vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigungen zu einem früheren Zeitpunkt der Schwangerschaft erhöht (Tennstedt et al. 2001). Somit gelangen mehr kleinere Feten aus frühen Schwangerschaftswochen zur Autopsie.

In der pränatalen Diagnostik finden sowohl bildgebende Verfahren als auch invasive Untersuchungstechniken Anwendung, mit deren Hilfe fetale Erkrankungszustände in utero erfasst werden können. So kann z.B. anhand eines typischen kardiotokeographischen Herzfrequenzmuters einer Tachykardie auf eine mögliche intrauterin ascendierende Infektion des Feten geschlossen werden (Dudenhausen und Bartnicki 1994).

Bildgebende Verfahren in der pränatalen Diagnostik

In der Geburtshilfe und Gynäkologie wurde die Ultraschalldiagnostik 1957 zum ersten Mal eingesetzt. Donald und Brown entwickelten einen zweidimensional abbildenden Scanner, mit dem sie erstmals Ultraschallaufnahmen von einer Schwangerschaft erzeugten (Donald et al. 1958). Der Nutzbarmachung des Dopplereffektes in der Medizin folgte wenig später die erste Anwendung der Dopplertechnik zum Nachweis fetaler Herztöne (Callaghan et al. 1964). Die weitere Entwicklung der Ultraschalltechnologie stellte der pränatalen Diagnostik eine Vielzahl unterschiedlicher Verfahren zur Verfügung, die bei spezifischen Fragestellungen eingesetzt werden.

Gegenwärtig ist die Standardmethode der pränatalen Ultraschalluntersuchung die sogenannte B-Bild-Technik (Tab. 1). Mit dieser zweidimensionalen Untersuchungsmethode ist eine exakte Untersuchung des Feten sowie die Erhebung von Messdaten möglich. Durch die langsame Schallkopfbewegung ist der Untersucher in der Lage, ein „dreidimensionales,“ Bild zu generieren. Die B-Bild-Sonographie ist die Basis für alle weiteren speziellen Ultraschalluntersuchungstechniken: Dopplersonographie, Farbdopplersonographie. Die M-Mode-Sonographie wird zur Arrhythmiediagnostik des fetalen Herzens eingesetzt.

Mit der Dopplersonographie und der Farbdopplersonographie kann funktionell die Hämodynamik des kardiovaskulären Systems des Feten nichtinvasiv untersucht und beurteilt werden.

Die dreidimensionale Sonographie hat in den letzten Jahren enorme Fortschritte erzielt, stellt jedoch aufgrund verschiedener Probleme derzeit noch keine Routinemethode in der Geburtshilfe und pränatalen Diagnostik dar (Blaas et al. 2000, Downey et al. 2000, Chaoui et al. 2001, Shih et al. 2001). Es wird erwartet, durch die räumliche Abbildung Fehlbildungen in ihrer Lokalisation und in ihrem Ausmaß wesentlich sicherer als im zweidimensionalen Bild beurteilen zu können (Johnson et al. 2000). In der Praxis werden jedoch bisher nicht mehr Fehlbildungen als im B-Bild erkannt. Mit der Weiterentwicklung der Technik zur 4D-Sonographie, unter Einbeziehung der Zeit als 4. Dimension, steht inzwischen ein Online-Verfahren zur pränatalen Diagnostik zur Verfügung.

Tab. 1: Sonographische Verfahren in der pränatalen Diagnostik

Bildgebendes Verfahren		Untersuchungskatalog
B-Bild-Technik (2D-Schnittbildtechnik)		Biometrie des Fetus (Wachstum- und Reifebestimmung), Beurteilung von Organstrukturen (Anomalien/ Fehlbildungen)
Doppler- sonographie	Spektraldopplertechnik (PW-Doppler, CW-Doppler)	Quantifizierung der Hämodynamik des kardiovaskulären Systems, Messung von Blutflussgeschwindigkeiten
	Farbdopplersonographie CPA	Sofortige Übersicht über die allgemeine Hämodynamik des kardiovaskulären Systems, auch in kleinsten Gefäßen, z.B. Hirnbasisarterien ab ca. 12. SSW, Aorta und Arteria umbilicalis ab 10. SSW durch transvaginale CPA
3D-Sonographie (4D-Sonographie)		Räumliche Darstellung von Strukturen/ Oberflächen, Voluminaberechnungen z.B. Beurteilung der Größe und Lokalisation eines Tumors zur Operationsplanung; Seitenlokalisierung und Ausdehnung von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten)

Abkürzungen: CW-Doppler-Continuous-Wave-Doppler., PW-Doppler-Pulsed-Wave-Doppler, CPA-Color-Power-Angiographie, M-Mode zur Arrhythmiediagnostik des fetalen Herzens

Invasive pränatale Diagnostik und Therapie

Die Amniozentese (Fruchtwasserpunktion, ab der 15. Schwangerschaftswoche) ist das gegenwärtig in Deutschland am häufigsten verwendete invasive Verfahren zur pränatalen Diagnose fetaler Chromosomenaberrationen (Deutsche Forschungsgemeinschaft 1992). Sie ist eine Methode mit hoher diagnostischer Sicherheit bei relativ niedrigem Eingriffsrisiko (National Institute of Child Health and Development 1978, Tabor et al. 1986, Mulvey and Wallace 2000). Der Befund ist nach ca. 10 Tagen zu erwarten (Tab. 2). In speziellen Zentren gibt es die Möglichkeit, durch die FISH-Testung (Floureszenz-in-Situ-Hybridisierung) bereits nach 24 Stunden Aussagen über das Vorhandensein von Trisomie 21, 18 und 13 zu machen.

Mit Hilfe der Chorionzottenbiopsie (CVS-Chorion villous sampling, ab der 11. Schwangerschaftswoche) werden Zellen des Chorions gewonnen, welche nach Zellkultivierung außer zum Nachweis von Chromosomenanomalien durch Karyotypisierung auch zum Nachweis biochemischer Defekte in der Diagnostik von Stoffwechselkrankheiten dienen. Ein erster Befund der Chromosomenanalyse liegt bereits nach wenigen Tagen vor. Zur Absicherung des Ergebnisses wird noch eine Langzeitkultur angelegt, die nach ca. 10-14 Tagen in 98% der Fälle das erste Ergebnis bestätigt.

Bei der Plazentazentese erfolgt die Materialgewinnung im Unterschied zur Chorionzottenbiopsie im zweiten und dritten Trimenon. Sie stellt eine Alternative zur fetalen Blutentnahme durch Nabelschnurpunktion dar. Sowohl Chorionzottenbiopsie als auch Plazentazentese sind heute in vielen Zentren weltweit etabliert (Kuliev et al. 1993, Eiben et al. 1998, Tavares et al. 1998, Jakobs et al. 2000, Spencer et al. 2000).

Indikationen zur Cordozentese (Nabelschnurpunktion, Fetalblutentnahme), die gewöhnlich ab der 20. Schwangerschaftswoche möglich ist, sind eine schnelle Karyotypisierung aus fetalen Lymphozyten, fetale Infektionsdiagnostik, fetale Anämiediagnostik und Blutgruppenbestimmung. Das Ergebnis liegt in knapp einer Woche vor. Weiterhin kann eine Cordozentese auch als therapeutische Maßnahme durchgeführt werden, z.B. als Bluttransfusion bei fetaler Anämie bzw. Medikamentengabe bei fetaler Arrhythmie.

Tab. 2: Materialgewinnung zur humangenetischen fetalen Diagnostik

Verfahren	Untersuchungs- material	Schwangerschafts- woche	Befunddauer	Ergebnis
Pränatal				
Chorionzottenbiopsie	Zellen des Chorion frondosum	ab 11. SSW	ca. 1-2 d (Kurzzeitkultur)	Chromosomenanalyse (numerisch und grobmorphologisch)
			ca. 10-14 d (Langzeitkultur)*	Chromosomenanalyse, DNA-Analyse biochemische Analyse
Plazentazentese	Trophoblast und Stromazellen	ab 14. SSW	ca. 1-2 d (Kurzzeitkultur)	Chromosomenanalyse (numerisch und grobmorphologisch)
			ca. 10-14 d (Langzeitkultur)*	Chromosomenanalyse, DNA-Analyse, biochemische Analyse
Amniozentese	Fetale Zellen (Haut, Harn- trakt) und Amnionzellen	ab 15. SSW	ca. 10-14 d*	Chromosomenanalyse, DNA-Analyse, biochemische-Analyse
			ca. 24 h (FISH)	Interphasekern-Diagnostik (Aneuploidie-Screening z.B. pränataler Schnelltest, Kontrolle von Mosaik- befunden)
Cordozentese	fetale Lymphozyten	ab 20. SSW	2-3 d	Chromosomenanalyse
Postnatal				
	Fetale Lymphozyten (Blut), Fibroblasten (Hautbiopsie), Zellen des Urinsediments, Andere Gewebe (z.B. Abortmaterial)		2-3 Wochen	Chromosomenanalyse

Abkürzungen: FISH-Floureszenz-in-situ-Hybridisierung, SSW-Schwangerschaftswoche; * Zeiten beziehen sich auf Chromosomenanalyse

Konsequenzen, die sich aus den mit verschiedenen Verfahren erhobenen Befunden der pränatalen Diagnostik ergeben, reichen von einer regulären Überwachung der Schwangerschaft bis hin zur Beendigung einer Schwangerschaft aufgrund schwerer Fehlbildungen.

Die älteste und erfolgreichste Form der **pränatalen Therapie** ist die Behandlung von fetalen Anämien bei Rhesusinkompatibilitäten (Holzgreve 1995). Derzeitig geht es insbesondere um die pränatale Behandlung bei obstruktiver Uropathie, Hydrothorax, Hydrozephalus, Ovarialzysten, angeborenen Zwerchfeldefekten, Myelomeningozelen des Fetus und Erkrankungen bei Zwillingen. (Jona 1998, Mauldin 2000, Walsh und Adzick 2000, Edwards et al. 2001). Die intrauterine Behandlung angeborener Herzfehler und Gefäßfehlbildungen ist bisher in der Routine noch nicht etabliert (Cohen 2001, Manning und Archer 2001).

1.1.3. Stellenwert der Genetik

Bei immer mehr Krankheiten, Fehlbildungen und Syndromen werden die genetischen Ursachen

entdeckt, so dass von der Humangenetik ein entscheidender Beitrag zur Klärung der Fehlbildungsursachen geleistet wird.

Statistische Erhebungen aus den letzten beiden Jahrzehnten haben gezeigt, dass in Mitteleuropa ca. 5% der Kinder mit einem vorwiegend oder teilweise genetisch bedingten Defekt geboren werden, dass ein großer Teil der Todesfälle im Kindesalter durch derartige Schäden verursacht wird und dass unter den Erwachsenen 50% an einer zumindest von genetischen Faktoren mitbedingten Störung leiden (Witkowski et al. 1999).

Bei etwa 3% der Neugeborenen liegt eine klinisch relevante Einzelfehlbildung und bei 0,7% liegen multiple Fehlbildungen vor (Buselmaier und Tariverdian 1999). Zum Zeitpunkt der Konzeption ist die Häufigkeit von schweren Fehlbildungen wesentlich höher, wobei der größte Teil dieser Embryonen bereits intrauterin abstirbt. Bei etwa 15 % von spontan abortierten Feten aus dem ersten Trimenon liegen schwere Fehlbildungen vor. Ca. 50-60% dieser Fehlbildungen, die zum intrauterinen Fruchttod führen, werden durch eine Chromosomenaberration verursacht.

Etwa 7,5% der angeborenen Fehlbildungen haben eine monogene Ursache, 20% sind multifaktoriell bedingt und bei 6% liegt eine Chromosomenstörung vor (Connor, Ferguson, Smith 1993). Bei etwa 60% aller schweren Fehlbildungen, die bei der Geburt erkannt werden (Lebend- und Totgeborene), ist die Ätiologie noch unbekannt. In ca. 3% werden kongenitale Fehlbildungen durch mütterliche Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus oder maternale Phenylketonurie), in ca. 2% durch intrauterine Infektionen und in ca. 1,5% durch exogene Faktoren (Alkohol, Drogen, Medikamente, ionisierende Strahlen u.a.) verursacht.

Mit der zunehmenden Kenntnis genetischer Grundlagen von normalen Lebensvorgängen und Krankheiten hat auch die Frage nach den Ursachen komplexer Fehlbildungssyndrome ein verstärktes Interesse erfahren. Zytogenetische, molekularzytogenetische und molekulargenetische Untersuchungstechniken, die prä- und postnatal gut einzusetzen sind, ergänzen heute die klinisch-genetische Diagnostik einer rasch wachsenden Anzahl von Syndromen (Tab. 2).

Mit Hilfe von molekularzytogenetischen Methoden wie Fluoreszenz-in-situ-Hybridisation (FISH) mit lokusspezifischen Sonden gelingt es bei Mikrodeletionssyndromen (z.B. CATCH22, Prader-Willi/Angelman-Syndrom u.a.) eine beschriebene Strukturveränderung (Mikrodeletion) an einem bestimmten Chromosom nachzuweisen.

Für die Beschreibung und Klassifizierung der angeborenen morphologischen Auffälligkeiten wurde nach pathogenetischen Kriterien eine Nomenklaturempfehlung von einer internationalen Arbeitsgruppe publiziert (Spranger et al. 1982, Martinez-Frias et al. 1998). Sie werden in primäre Fehlbildungen, Disruptionen, Deformationen und Dysplasien untergliedert. Die Anwendung dieser Kriterien zwingt einerseits zu pathologisch-orientiertem Denken, andererseits werden Rückschlüsse auf die Entstehung der Anomalien und die Zuordnung zu einem bestimmten Fehlbildungssyndrom möglich.

Obwohl für Feten mit schweren, oft schon in der frühen Schwangerschaft erkannten Entwicklungsstörungen meist keine Therapiemöglichkeit besteht, ist pränatal eine sorgfältige und gesicherte Diagnostik auf verschiedenen Strukturebenen (angefangen von der Ebene Chromosom/ Gen/ Protein über Fehlbildungen der Organe und Funktionsstörungen bis hin zur Familienanamnese) von enormer Bedeutung. Sie erlaubt Rückschlüsse auf die Ätiopathogenese/ Entstehung der Störung, auf die Prognose für den Fetus und die betroffene Schwangerschaft sowie auf ein mögliches Wiederholungsrisiko.

Auch wenn eine Beendigung der Schwangerschaft geplant ist, sollte versucht werden, pränatal Material zu asservieren, da oft nicht voraussehbar ist, in welchem Zustand der Fetus ausgestoßen wird. Eine sichere Diagnosestellung kann dann unmöglich sein. Ein Teil des autoptisch entnommenen fetalen Gewebes sollte für spätere Untersuchungen tiefgefroren asserviert werden.

1.1.4. Postmortale Radiographie

Die postmortale Radiographie ist eine Untersuchungsmethode, mit der pathologische Skelettveränderungen bei der Einordnung von Fehlbildungssyndromen beurteilt werden können. Insbesondere ist sie unerlässlich im Rahmen der Diagnostik von Skelettdysplasien, wobei die gesamte Beurteilung der interdisziplinären Befunde erforderlich ist (Seppanen 1985, Spranger und Maroteaux 1990, van der Harten et al. 1990, Maroteaux und Le Merrer 1997).

1.1.5. Stellung der Pathologie

Nur durch die Autopsie können die pränatal-sonographischen fetalen Befunde, die im Zusammenhang mit der Indikation einer vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft stehen, verifiziert werden.

Die Entscheidung über die Beendigung einer Schwangerschaft erfolgt immer auf der Grundlage des Gesetzes zum Schwangerschaftsabbruch (Tröndle und Fischer 2001, Strafgesetzbuch, § 218,). Die Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch darf nur erfolgen, um eine Lebens- oder schwere Gesundheitsgefahr von der Schwangeren abzuwenden und bei voraussichtlicher schwerwiegender Behinderung des Kindes, wenn hieraus eine Gefahr für die Schwangere zu erwarten ist.

Deshalb ist es ausserordentlich wichtig, eine ständige Qualitätskontrolle der pränatalen Diagnostik zu sichern, was nur durch eine Sektion gewährleistet werden kann.

Das Ergebnis der Autopsie mit Festlegung der abschließenden Diagnose einschließlich klinisch-genetischer, zytogenetischer, molekularzytogenetischer und molekulopathologischer Untersuchungsergebnisse sowie des postmortalen Radiogramms kann erhebliche rechtliche Konsequenzen für den Pränatalmediziner und für die genetische Beratung betroffener Familien haben.

Im Funktionsbereich „Pränatale Diagnostik und Therapie“ der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Charité wurden 1998 4226 Schwangere und 1999 4125 Schwangere und 2000 4394 Schwangere pränatal-sonographisch auf Fehlbildungen und Auffälligkeiten hin untersucht. Jährlich werden bei etwa 800 Feten pränatal Fehlbildungen und pathologische Befunde diagnostiziert. Von diesen gelangten 1998 120, 1999 114 und 2000 138 Fälle nach induziertem Abort zur Obduktion (Tab. 3). Daneben zählen zum Obduktionsgut Spontanaborte, Totgeborene und neonatale Todesfälle.

Tab. 3: Autopsiestatistik 1998-2000

Autopsiematerial	1998 n (%)	1999 n (%)	2000 n (%)
Induzierte Aborte	120 (64%)	114 (68%)	138 (70%)
Spontanaborte	36 (19%)	29 (17%)	32 (17%)
Totgeborene	11 (6%)	7 (4%)	8 (4%)
Neonatale Todesfälle, Säuglinge, Kinder	21 (11%)	18 (11%)	17 (9%)
Autopsien gesamt (%)	188 (100%)	168 (100%)	195 (100%)

1.2. Anforderungsspektrum an die Autopsie von Feten

Wie oben dargestellt, kann die pränatale Diagnostik inzwischen hervorragend morphologische Befunde erheben und durch die Dopplertechnik auch funktionelle Veränderungen erfassen. Daraus leitet sich eine Nachfrage nach detaillierten autopsischen Befunden ab.

Die modernen klinischen Forderungen an die Fetalpathologie werden somit einerseits durch die Weiterentwicklung in der Pränataldiagnostik und -therapie und andererseits durch die Entwicklungen auf dem Gebiet der Humangenetik mit zunehmender Aufklärung der genetischen Ursachen von Fehlbildungen bestimmt.

Aus den veränderten klinischen Rahmenbedingungen (pränatale Diagnostik), lassen sich folgende **klinische Forderungen** an die Autopsie von Feten ableiten:

- Autopsische Sicherung aller pränatalen Befunde und Stellungnahme zu differenten und zusätzlichen Befunden
- Einschätzung des Entwicklungsstandes des Fetus (Reifezeichen etc.)
- Bezugnahme zu genetischen Befunden und zum postmortalen Radiogramm
- Autopsiebefunde in pathogenetischer Reihenfolge mit epikritischer Wertung
- Einsatz spezieller Untersuchungsmethoden (Immunhistologie, PCR, Elektronenmikroskopie etc.) bei gezielter klinischer Fragestellung

- Asservierung von Organmaterial zur diagnostischen Abklärung seltener Erkrankungen
- Einholen einer Expertenmeinung bei seltenen Erkrankungen/ Problemfällen
- Bildliche Dokumentation von Autopsiebefunden, die in Diskrepanz zu den pränatal-sonographischen Diagnosen/ Verdachtsdiagnosen stehen, ggf. für forensische Zwecke
- Qualitativ hochwertige Bilddokumentation seltener pathologischer Befunde für wissenschaftliche Auswertungen
- Schnelle Zusendung des Autopsieberichtes

Nachfolgend werden die wichtigsten **Anforderungen an die Autopsie** kurz erläutert (Tennstedt et al. 1997, Tennstedt und Vogel 2000d, Tennstedt et al. 2001b):

- *Adäquate Wahl der Autopsietechnik (A)*

Da mehr Fehlbildungen in früheren Schwangerschaftswochen pränatal diagnostiziert werden, ergibt sich, dass solche Schwangerschaften zunehmend zu einem früheren Zeitpunkt vorzeitig beendet werden. Demzufolge muss der Pathologe eine erhöhte Anzahl an sehr kleinen Feten aus frühen Schwangerschaftswochen obduzieren. Dies erfordert eine andere Autopsietechnik als die üblicherweise für Erwachsene eingesetzte (z.B. Anwendung des Stereomikroskops, die mikroskopische Untersuchung von sehr kleinen Herzen nach Einbetten und Aufarbeiten in Serienschnitten).

- *Qualitätskontrolle der pränatalen Diagnostik (B)*

Nur durch eine gezielte, klinisch relevante Autopsie des Fetus kann eine Qualitätskontrolle der pränatalen Diagnostik gewährleistet werden. Die invasiv therapeutischen Maßnahmen in der Pränatalphase werden immer umfangreicher und vielfältiger. Zum Erfolg bei der Einführung und Anwendung derartiger Maßnahmen kann die Autopsie einen entscheidenden Beitrag zur Qualitätssicherung leisten, indem sie die Ergebnisse der pränatalen Therapie darstellt und zu validieren erlaubt.

- *Systematische Fehlbildungsanalyse (C)*

Bezüglich der Einschätzung des Wiederholungsrisikos von Fehlbildungen, wie z.B. Herzfehler, Nieren- oder Hirnfehlbildungen, ist es entscheidend, durch die Autopsie des Fetus zu klären, ob die Fehlbildung isoliert oder ein Teilsymptom multipler Fehlbildungen ist.

- *Korrespondierende Befunddarstellung (D)*

Es ist eine klinische Forderung, pränatale und autopsische Befunde gegenüber zu stellen, um Diskrepanzen aufdecken und deren Ursachen zu bestimmen.

- *Elektronische Befund- und Bilddokumentation (E)*

Aus der engen Kooperation in der Perinatalmedizin ergibt sich die Notwendigkeit, die fallspezifischen relevanten Befunde untereinander möglichst problemlos austauschen zu können. Dies ist am effektivsten durch eine elektronische Dokumentation zu erreichen. Damit entsteht eine Referenz-Datenbank.

- *Einheitliche Nomenklatur der Diagnosen (F)*

Dies heißt unter heutigen Bedingungen, dass die zur Dokumentation eingesetzten Datenbanken mit einer einheitlichen Nomenklatur arbeiten müssen und, dass die Befunde einschließlich der dokumentierten Bilder jederzeit elektronisch abrufbar sind.

- *Materialasservierung (G)*

Wegen der zunehmenden Aufklärung genetischer Ursachen für Fehlbildungen und Syndrome bei gleichzeitiger Seltenheit der Fälle ist es sinnvoll, diese Fälle autopsisch detailliert zu dokumentieren und Material tiefgefroren zu asservieren, um retrospektiv Fallzuordnungen zu Diagnosen überprüfen bzw. für die Aufklärung von Syndromen nutzen zu können.

1.3. Planung und Dokumentation der Autopsie von Feten

1.3.1. Historische Entwicklung

Jakob Rueff aus Zürich veröffentlichte 1554 ein Buch über die Fortpflanzung des Menschen mit Beschreibung und Darstellungen möglicher fetaler Fehlbildungen. Das erste umfassende Werk über die Fetalentwicklung (*De formatu foetu* - Patav. 1600) verdankt die Medizin Fabrizio 'd

Acquapendente (Toellner 1992).

Die erste Darstellung eines Fetus im Uterus geht auf Leonardo da Vinci (1452-1519) zurück (Abb. 2). Hier zeigt Leonardo „das große Geheimnis des Schoßes“, wie er den innen wachsenden Fetus umschließt.

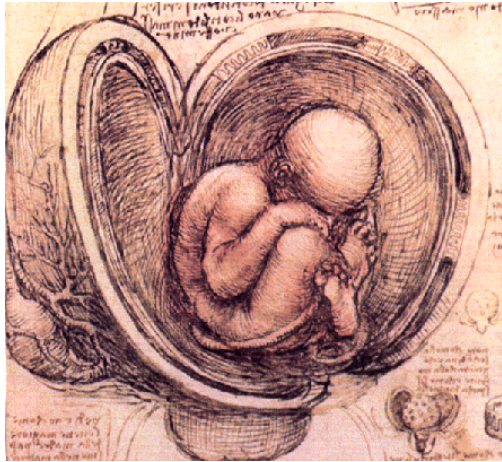


Abb. 2: Leonardo da Vinci „Der Fetus im Uterus“: Aufgeschnittener Uterus mit Fetus in Steißlage mit stark gewundener Nabelschnur. Feder und braune Tusche (drei Schattierungen) braun laviert, über Spuren von roter und schwarzer Kreide.

Als erstes wissenschaftliches Lehrbuch der Geburtshilfe mit zahlreichen Abbildungen kann das Hauptwerk des Begründers der neuzeitlichen Geburtshilfe François Mariceau (1637-1709) „Des maladies des femmes grosses et accouchées“ („Die Krankheiten der Schwangeren und Gebärenden“; Paris 1668) gelten.

In der Folgezeit wurde die Pathologie entscheidend durch Morgagni (1682-1771) und Bichat (1771-1802) geprägt. Morgagni begründete die klinische Methodik mit der Rückführung postmortaler Befunde auf die Krankheit des Patienten. Bichat kann als der Wegbereiter der Histopathologie gelten. Obgleich er sich nie des Mikroskops bediente, definierte er das Gewebe als strukturgebende Komponente des inneren Raumes, wobei sich erst sekundär das anatomische Element als begrenzend, ausfüllend und funktionell formt. Die Entdeckung des Mikroskops für die medizinische Forschung erfolgte bereits früher (Malpighi 1628-94), ebenso dessen Nutzung zur Begutachtung embryologischer und fetaler Strukturen.

Anatomie und pathologische Anatomie standen jahrhundertlang im Zentrum medizinischer Forschung. Eine Verbindung zwischen klinischer Medizin und Autopsie beruhte überwiegend auf dem Interesse einer Person für zwei oder mehrere Fächer. So nahm 1804 der Chirurg und Geburtshelfer Jean-Fr. Lobstein schließlich den Lehrstuhl für pathologische Anatomie in Straßbourg an.

Seit Ende des 18. Jahrhunderts existieren Aufzeichnungen und Präparatesammlungen seltener Fehlbildungen, wie z.B. ein Fetus mit zwei Köpfen, ein hochgradiger Wasserkopf sowie ein Neugeborenes mit großer Schädelbasisgeschwulst (im „Museum anatomicum academiae Lugduno-Batavae descriptum“ von Eduard Sandifort 1793).

Zunehmend häufiger wurden „Phänomene“ (Fehlbildungen) bei Feten beschrieben. Zahlreiche wissenschaftlich arbeitende Mediziner begannen, ihre seltenen und kuriosen Beobachtungen und Untersuchungen zu dokumentieren und legten Sammlungen ihrer eigenen Schriften an, z.B. Frederick Ruysch (1638-1731), Mathias Saxtorph (1740-1800).

Die freie Form der Dokumentation damaliger Autopsien beschränkte sich meist auf einzelne interessierende Befunde. Dokumentiert findet man sie heute noch in den pathologisch-anatomischen, embryologischen und geburtshilflichen Lehrbüchern der damaligen Zeit. Charles Billard (1800-1832) veröffentlichte in „Traité des maladies des enfants nouveannés á la manuelle“ (Abhandlung der Krankheiten von Neugeborenen und Brustkindern; 1828) die ersten fetal- und kinderpathologischen Bilder auf der Grundlage von Sektionen. Billard versuchte, die möglichen Zusammenhänge von vital-pathologischen Befunden und Autopsiebefunden zu veranschaulichen.

Als frühes Beispiel für die Versuche zur Systematisierung und zur Strukturierung von

Sektionsmethoden und deren Dokumentation können die Bemühungen von Rudolf Virchow (1821-1902) während seiner Tätigkeit als Prosektor an der Charité in Berlin gelten: „*Meine Aufgabe...war daher eine doppelte. Einerseits handelte es sich darum, die Sectionen in eine einzige Hand zu bringen, geordnete Protokolle einzuführen und diese zu sammeln, um brauchbare Summen zu gewinnen. ... Andererseits war es nothwendig, eine geordnete Methode der pathologisch-anatomischen Untersuchung zu finden und eine bestimmte Technik einzuführen...*“ (aus „Die Sections-Technik“, Virchow 1893).

In seinem Handbuch der „Sections-Technik“ ist neben der Beschreibung seiner Sektionsmethode auch ein Protokoll der Autopsie eines totgeborenen Zwillings, vom 13. Dezember 1875 enthalten.

Virchow strukturierte die Sektionstechnik und deren Dokumentation bei der Autopsie des totgeborenen Zwillings folgendermaßen:

- *kurze anamnestische Angaben,*
- *äußere Besichtigung,*
- *innere Besichtigung,*
- *mikroskopischer Befund,*
- *abschließende Beurteilung,*
- *Veranschaulichung ausgewählter Befunde durch Skizzen.*

Die Grundstruktur dieser Protokollierung ist bis heute erhalten geblieben.

Die Entdeckungen auf biochemischem und genetischem Gebiet (lichtmikroskopische Darstellung der einzelnen Chromosomen seit 1956, die Entdeckung der DNA und die Identifikation von Gensequenzen) und besonders die Entdeckung der Gesetzmäßigkeiten der Differenzierung des Feten, führten mit der schrittweisen Erkennung und Beschreibung der verschiedenen Syndrome zu einer umfangreichen fetopathologischen Ätiologie. Damit wurde die Voraussetzung für eine effiziente intrauterine Diagnostik und die Entwicklung erster pränataler Therapieansätze geschaffen.

Lange Zeit bestand nur geringes wissenschaftliches (allenfalls ein forensisches) Interesse an der Untersuchung von Feten. Das erklärt aus heutiger Sicht auch die fehlende klinisch-praktische Relevanz einer Autopsie von Feten.

Es spiegelt sich in der Entwicklung der Kinder- und Fetalpathologie wieder: „Die Paidopathologie (Kinderpathologie) war bis vor wenigen Jahren Stiefkind unseres Faches“ (Essbach 1961). Zu den wenigen systematischen Untersuchungen zählt z.B. die Entwicklung der Abwehrreaktion im Fetal- und Säuglingsalter, mit der sich besonders Rössle (1936) beschäftigte. Das Wissen um die Erkrankung des kindlichen Organismus hat sich in den 50er Jahren sprunghaft erweitert. Das galt besonders für die intrauterinen Entwicklungsperioden, aber auch für den perinatalen Lebensabschnitt. Als Folge davon haben sich Krankheitsbilder herauskristallisiert, die früher nicht in ihrer Prägnanz und Bedeutung erkannt worden sind, so z.B. der Morbus haemolyticus und haemorrhagicus, die Toxoplasmose, Listeriose und Einschlusskörperkrankheit. Über diese und andere Krankheitsbilder entstand zunehmend eine umfassende Literatur.

Mit der Monographie „Paidopathologie“ von Essbach (1961), wurde eine anschaulich-morphologische Darstellung der Kinderpathologie in Deutschland veröffentlicht. In diesem Buch basiert die Darstellung des Wissens auf Ergebnissen von etwa 5000 Kinderobduktionen (wenige Ausnahmen sind Rubeolenembryopathie und experimentelle Mißbildungsforschung). Das dargelegte Wissen im „Handbuch der Allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie des Kindesalters“ von Brüning und Schwalbe (1912-24) entsprach nicht mehr dem damaligen Wissensstand. Die erste Darstellung der Pathologie der fetoplazentaren Einheit (Kyematopathologie) erfolgte durch Kloos und Vogel (1974). Im außerdeutschen Bereich existierten nur wenige Veröffentlichungen: von der Amerikanerin Potter „Pathology of the Fetus and the Newborn“ (1952), die „Études de Pathologie foetale et néonatale“ des Franzosen Sorba (1948), „Fetal and Neonatal Pathology“ von Morrison (1952) und „Pediatric Pathology“ von Stowens (1959).

Der schnellen Entwicklung der pränatalen Diagnostik seit Anfang der 60er Jahre (Saling und Arabin 1988) und den sich im Gefolge weiter entwickelnden qualitativen klinischen Forderungen an die Autopsie von Feten folgte keine vergleichbare Weiterentwicklung in der Fetalpathologie. Die üblicherweise an den Regeln der Erwachsenenautopsie orientierte Autopsie von Feten erfüllt in keiner Weise diese veränderten klinischen Forderungen.

Wie eine Auswertung von Autopsieprotokollen von Feten deutscher Universitätsinstitute zeigte, gibt es nur wenige Institute für Pathologie, die nach internationalem Standard (Royal College of Pathologists guidelines 1993; National Advisory Board for CESDI 1993; Society of Pediatric Pathology 1994; Valdés-Dapena/ Kalousek/ Huff 1997; Kalousek/ Wilson 1998; Sheaff/ Hopster 2001) die Autopsie eines Fetus durchführen. Die Ursachen dafür liegen u.a. im Mangel an entsprechend ausgebildeten Kinderpathologen (bisher keine anerkannte Zusatzbezeichnung für Kinderpathologie in Deutschland) und im Fehlen von Untersuchungsstrategien bei der Sektion von Feten mit speziellen Fragestellungen.

Wenn es den Pathologen in Zukunft nicht gelingt, eine an den klinischen Forderungen orientierte Autopsie von Feten zu etablieren, werden zwangsläufig weniger Kliniker eine Sektion beantragen. Unabhängig davon werden zum gegenwärtigen Zeitpunkt ca. 22-46% der pathologischen Befunde erst während einer Autopsie des Fetus gestellt (Shen-Schwarz et al. 1989, Grant et al. 1993, Vogel 1997, Tennstedt et al. 1998).

1.3.2. Moderne Methoden

Autopsiestrategie

Die Autopsiestrategie ist die Grundlage für eine erfolgreiche Autopsie. Auf der einen Seite hat der Pathologe die Möglichkeit, die Autopsie sehr stark an die klinischen Befunde angelehnt zu planen und durchzuführen. Auf der anderen Seite kann eine systematische Obduktion auch ohne vorherige Kenntnisnahme der klinischen Befunde erfolgen. Im ersten Fall besteht die Gefahr, durch eine zielgerichtete Autopsie wesentliche pathologische Befunde zu übersehen, die pränatal vom Kliniker nicht diagnostiziert wurden. Im zweiten Fall besteht das Risiko darin, pathologische Befunde, die außerhalb der Routinediagnostik liegen und deren detaillierte Darstellung den eigentlichen Wert der Autopsie für den Kliniker ausmacht, nicht zu untersuchen bzw. irreversibel zu zerstören. Weiterhin ist zu bedenken, dass in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche ein differentes technisches Vorgehen sinnvoll ist: Obduktion auf dem Sektionstisch, Sektion unter dem Stereomikroskop oder Untersuchung des Organs nach Paraffineinbettung und Anfertigung von Serienschnitten.

Die Entwicklung einer Autopsiestrategie trägt deshalb entscheidend zur Hebung der Autopsie eines Fetus bei (Tennstedt und Vogel 2000d).

Autopsie von Feten: Arbeitsplatz

Eine Autopsie von Feten kann nicht adäquat an einem Arbeitsplatz für eine Erwachsenensektion mit dafür zugehörigem Instrumentarium durchgeführt werden. Die Etablierung eines entsprechenden Arbeitsplatzes mit allen notwendigen Hilfsmitteln (separater kleiner Sektionstisch, spezielles Sektionsbesteck, Stereomikroskop, Makroskop mit TV-Kamera, Mikroskop mit TV-Kamera, Raum-TV-Kamera, Befunddatenbank) ist deshalb notwendig (s. 3.4). Die schnelle und direkte interdisziplinäre Bereitstellung fetalautoptischer Befunde erfordert eine EDV-Lösung. Neben der elektronischen Dokumentation der Befunde, Organgewichte, etc. geht es um eine bildliche Dokumentation von Makroskopie und Mikroskopie, die durch den Einsatz digitaler Kameras gewährleistet werden kann. Der enorme Fundus an Bildern, der damit entsteht, kann jedoch nur adäquat durchsucht werden, wenn die Bilder mit entsprechenden Attributen versehen gespeichert worden sind. Dies routinetauglich zu etablieren und trotzdem die Standards einzuhalten, stellt ein schwieriges Problem dar. Ein Vorschlag dazu wurde aus unserer Arbeitsgruppe vorgelegt (Tietz, Dissertation 2000).

Elektronische Dokumentation der Autopsie eines Fetus

Eine nicht unerhebliche Bedeutung kommt der Dokumentation der Autopsie zu. Die wichtigsten Anforderungen an die Dokumentation der Autopsie sind:

- *Vollständigkeit der autoptischen Befunde,*
- *Pathogenetische Reihenfolge der pathologischen Befunde mit epikritischer Wertung,*
- *Herstellung der Kausalzusammenhänge zu klinischen Befunden mit nosologischer Einordnung,*
- *Bilddokumentation und*
- *Vergleich pränataler und pathologisch-anatomischer Befunde.*

Die elektronische Datenverarbeitung stellt heute die Technologie zur Verfügung, um Autopsieprotokolle strukturiert in Datenbanken zu verwalten, Diagnosekataloge (ICD, SNOMED) zu integrieren, Mikroskop- und Makroskopbilder sowie Videos digital zu archivieren. Durch die

interdisziplinäre Vernetzung (Tennstedt et al. 1997) ergibt sich die Möglichkeit, die Befunde allen interdisziplinären Partnern zur Verfügung zu stellen.

1.3.3. Telepathologie

Die große Vielfalt angeborener Fehlbildungen führt häufig dazu, dass das Einholen einer weiteren Meinung notwendig wird. Dies gilt für den unerfahrenen Pathologen, der sich an einen Facharzt wendet, wie für den Spezialisten, der sich mit einem anderen Spezialisten beraten möchte. Das Einholen einer weiteren Meinung ist jedoch in der Regel mit einem großen Aufwand verbunden. Es entsteht ein erheblicher zeitlicher Verlust allein durch den Postweg, der sich negativ auf die interdisziplinäre Zusammenarbeit auswirken kann.

Hier stellt die Telepathologie eine Alternative dar. Telepathologie wird als Ausübung diagnostischer Tätigkeit über eine Entfernung unter Nutzung der Telekommunikation definiert (Kayser 1995, Williams und Moore 1997). Die Telepathologie ermöglicht es dem Pathologen, auf elektronischem Weg eine Diagnose zu stellen, ohne das Präparat (Sektionsgut, histologisches Schnittpräparat, zytologisches Ausstrichpräparat) physikalisch vor sich zu haben. Die Telepathologie kann prinzipiell in allen Teilgebieten der Pathologie eingesetzt werden (Sektion, Histologie, Zytologie, Quantifizierung morphologischer Veränderungen, Molekularpathologie, usw.).

In Schweden werden telepathologische Systeme bereits in der Routinopathologie eingesetzt (Busch 1992, Boeryd 1995, Busch und Olsson 1995). In Großbritannien wird ein kostengünstiges Netzwerk im Rahmen des nationalen Gesundheitsservices entwickelt (Rogers et al. 2001). In den USA wird eine telepathologische Diagnostik über das Internet (AFIP) angeboten. In Deutschland wird die Telepathologie seit Jahren erfolgreich an Universitäten und größeren Kliniken (Heidelberg, Giessen, Münster, Berlin) eingesetzt (Kayser et al. 1995a,b, Battmann et al. 2000, Ganslandt et al. 2000, Hufnagl et al. 2000b, c; Dietel et al. 2000a).

In der Fetalpathologie kann die Telepathologie während der Sektion des Fetus selbst, bei der Präparation der Organe und bei der histologischen Diagnostik eingesetzt werden (s. 3.5.2).

Nach derzeitigem Kenntnistand der zugänglichen Literatur gibt es noch keinen systematischen Einsatz der Telepathologie in der Fetalpathologie.

Vom Institut für Pathologie der Charité wurde zusammen mit der Leica Microsystems Wetzlar GmbH das Telepathologiesystem TPS entwickelt, das auch in der Fetalpathologie eingesetzt werden kann. (Hufnagl et al. 1999). Möglichkeiten und Probleme beim Einsatz der Telepathologie in der Fetalpathologie werden in der vorliegenden Arbeit dargestellt..

Bei der Übertragung von Bildern im Rahmen der Telepathologie gibt es eine Kette von aufeinanderfolgenden Einflussfaktoren auf die Bildqualität (s. Tab. 4).

Tab. 4: Einflussfaktoren auf die Bildqualität von der Aufnahme bis zur Darstellung makroskopischer Bilder

Bildübertragungs-kette	1. Aufnahme	2. Datenreduktion	3. Übertragung	4. Darstellung
Einfluss-faktoren	<ul style="list-style-type: none"> - Präparateigenschaften - Beleuchtung - Makroviewer- u. Mikroskopeinstellung - Stereomikroskop-einstellung - Kameraeigenschaften 	<ul style="list-style-type: none"> - Inhalt - Auflösungsänderung -Kompressions-verfahren - Kompressionsrate 	<ul style="list-style-type: none"> - Übertragungsart - Übertragungsweg - Übertragungsge-schwindigkeit - Übertragungseigene Kompression 	<ul style="list-style-type: none"> - Monitoreigenschaften - Monitoreinstellung - Monitorgrosse - Umgebungs-verhältnisse

Die Bildkompression ist zur Realisierung einer schnellen Übertragung notwendig und somit ein entscheidender Bestandteil der Bildübertragungskette. Sie wurde deshalb im Rahmen einer spezifischen Studie untersucht.

2. Ziel und Aufgabenstellung

Im Zentrum der vorliegenden Arbeit steht die Frage, wie die Pathologie auf die veränderten klinischen Forderungen adäquat antworten kann, um die ihr zukommenden Aufgaben im Rahmen der Prä- und Perinatalmedizin auch in der Zukunft erfolgreich erfüllen zu können.

Das **Ziel** der Arbeit besteht in

1. der Erfassung der veränderten klinischen Forderungen an die Autopsie von Feten und des aktuellen Standes der Autopsie in Deutschland,
2. der Erarbeitung eines Anforderungskataloges für eine klinisch orientierte Autopsie von Feten, sowie
3. der Überprüfung der Realisierbarkeit des Anforderungskataloges in der Praxis unter Nutzung informationstechnischer Methoden.

Die zur Lösung der einzelnen Aufgaben notwendigen Schritte werden nachfolgend aufgelistet.

1. Erfassung der modernen klinischen Forderungen an die Autopsie von Feten und deren Widerspiegelung in der gegenwärtigen Praxis universitärer Institute

- a) Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit ist die Erfassung der aktuellen klinischen Forderungen an die Autopsie von Feten. Diese gilt es, hinsichtlich ihrer Konsequenzen für die Autopsie von Feten zu analysieren.
- b) Durch Untersuchung der gegenwärtigen Praxis der Autopsie von Feten soll der aktuelle Stand der Autopsie dargestellt werden. Um den fortgeschrittensten Stand zu erfassen, wurden die Autopsieprotokolle der pathologischen Institute deutscher Universitäten ausgewertet.

2. Anforderungskatalog für eine klinisch orientierte Autopsie von Feten

- a) Um ein den veränderten klinischen Forderungen adäquates modernes Konzept einer Autopsie von Feten entwickeln zu können, gilt es zunächst das Arsenal der modernen technischen und organisatorischen Mittel und Methoden zu erfassen und deren möglichen Einsatz im Rahmen der Autopsie von Feten zu untersuchen. Hierbei sind die Autopsie selbst (Planung, Durchführung, Dokumentation), direkte Hilfsmittel (Stereomikroskop, Datenbank, Telepathologie etc.) und das interdisziplinäre Umfeld zu unterscheiden.
- b) Von entscheidender Bedeutung sind die Unterschiede zwischen pränatalen und autoptischen Diagnosen, da falsch-positive bzw. falsch-negative Diagnosen erhebliche Konsequenzen haben. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll deshalb ein systematischer Vergleich zwischen der Pränataldiagnostik und dem Autopsieergebnis von Feten erfolgen, um die Ursachen fehlerhafter Diagnosen zu systematisieren (fachspezifisch, technisch, zeit- und ablaufabhängig, fallspezifisch und subjektiv).
- c) Auf der Grundlage der Analyse der klinischen Forderungen und einer kritischen Wertung der möglichen Elemente einer modernen Autopsie von Feten soll ein Anforderungskatalog für eine klinisch orientierte Autopsie von Feten erarbeitet werden, welche die Antwort der Pathologie auf die klinische Herausforderung darstellt. Der Anforderungskatalog soll Planung, Durchführung, Dokumentation und interdisziplinäre Nutzung der Ergebnisse der Autopsie von Feten umfassen.

3. Umsetzung des Anforderungskataloges

- a) Die Möglichkeiten und Grenzen bei der Umsetzung des Anforderungskataloges sollen untersucht werden. Hierbei stehen die Qualität der fetalautoptischen Diagnostik, Zeit- und Arbeitsaufwand, notwendige technische, personelle und organisatorische Voraussetzungen sowie die Praktikabilität und Zukunftsorientierung des Konzeptes im Vordergrund.
- b) Ein entscheidender Impuls kommt hierbei von der Einführung der Telepathologie. Welchen Beitrag kann die Telepathologie zur Klärung von Problemen während und nach der Autopsie leisten? Ist die Bildqualität ausreichend, sind die Systeme für einen Routineeinsatz geeignet und welche Vor- und Nachteile bringt ihr Einsatz?

3. Material und Methode

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden mehrere Studien zusammengefasst. Einen Überblick dieser Untersuchungen gibt Tabelle 5.

Tab. 5: Übersicht der in der Arbeit vorliegenden Studien

Lfd. Nr.	Bezeichnung	Ziel	Anzahl	Zeitraum	Publikation
1	Studie zum Alter der Feten bei der Autopsie	Veränderung der klinischen Forderungen	1111	1988-2000	[Tennstedt et al. 2001a] *
2	Auswertung von Autopsieprotokollen dt. Universitätsinstitute	Einschätzung des aktuellen Standes der Autopsiedokumentation	21 Protokolle	1998	
3	Methodischer Vergleich von sonographischer und autoptischer Diagnostik	Kategorisierung der Ursachen differenter pränataler und autoptischer Befunde	105	2000 **	
4	Autopsiestudie zur Evaluierung der Telepathologie (online)	Einschätzung der Eignung der Telepathologie für den Einsatz bei der Obduktion von Feten	10	2000	[Wehrstedt et al. 2000b]
5	Herzstudie zur Evaluierung der Telepathologie (offline)	Einschätzung der Eignung der Telepathologie für das Einholen einer zweiten Meinung (Expertendiagnose) für seltene Herzfehlbildungen	10	2000	[Tennstedt et al. 2000b]
6	Kompressionsstudie zur Bildqualität	Untersuchung der Auswirkung der Kompression auf die Bildqualität	20 Teilnehmer	2001	

* Die Publikation umfasst den Zeitraum 1988-1997 und wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit um die Jahre 1998-2000 erweitert.

** In dieser Studie konnten ausschließlich Fälle aus dem Jahr 2000 aufgenommen werden, da ab Anfang 2000 im Funktionsbereich „Pränatale Diagnostik und Therapie“ der Charité eine derartig auswertbare Datenbank eingesetzt wurde.

3.1. Klinische Forderungen an die Autopsie von Feten

Um aus dem in der Einleitung dargestellten, veränderten klinischen Forderungen einen Anforderungskatalog an eine moderne Autopsie von Feten ableiten zu können, wurden zwei Wege beschritten. Einmal wurden im Rahmen einer retrospektiven Studie zum Schwangerschaftsalter des Fetus bei der Autopsie die Veränderungen der letzten Jahre analysiert. Zusätzlich wird durch Auswertung des relevanten internationalen Schriftgutes erörtert, inwieweit die genannten klinischen Forderungen (s. 1.2) in Deutschland und international Eingang in die Planung und Durchführung der Autopsien von Feten gefunden haben.

Alter der Feten bei der Autopsie

In Rahmen einer Fallstudie im Institut für Pathologie der Charité wurden die wesentlichen Entwicklungen des Schwangerschaftsalters der Feten zum Zeitpunkt der Autopsie und der organspezifischen Fehlbildungsdiagnosen in den letzten Jahren analysiert (Tennstedt et al. 2001).

Material

Es wurden während des Zeitraums 1988 bis 2000 im Institut für Pathologie der Charité 1111 Feten und Totgeborene (78% indizierte Aborte, 16% spontane Aborte und 6% Totgeborene; zwischen der 12. und 40. Schwangerschaftswoche) mit pränatal diagnostizierten Fehlbildungen und chromosomalen Aberrationen geboren bzw. ausgestoßen.

Um den Wandel während dieses Zeitraumes darstellen zu können, wurden drei Zeiträume gebildet: Zeitraum A (1988-1992, n = 370), Zeitraum B (1993-1997, n = 413) und Zeitraum C (1998-2000, n = 328).

Auswertung

Alle seziierten Feten vor Vollendung der 20. Schwangerschaftswoche (n = 432) wurden betrachtet, um auswerten zu können, ob in den letzten Jahren eine Vorverlagerung des Zeitpunktes in frühere Schwangerschaftswochen stattgefunden hat.

Weiterhin wurden die Häufigkeiten der untersuchten Organsysteme bestimmt. In zahlreichen Fällen waren mehrere Organsysteme betroffen, so dass Mehrfachzählungen für einen Autopsiefall möglich waren.

Internationale Autopsierichtlinien

Die kulturellen und juristischen Rahmenbedingungen für die Autopsie von Feten sind weltweit unterschiedlich. Als Maßstab müssen deshalb die Richtlinien der international zuständigen Gesellschaften und für die Bedingungen in Deutschland die Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Pathologie gelten.

Für den englischsprachigen Sprachraum liegen mehrere Richtlinien zur einheitlichen Durchführung von Autopsien des Feten bzw. von perinatalen Todesfällen vor (Royal College of Pathologists guidelines 1993; National Advisory Board for CESDI 1993; Society of Pediatric Pathology 1994; Valdés-Dapena/ Kalousek/ Huff 1997; Kalousek/ Wilson 1998; Sheaff/ Hopster 2001, basierend auf den Richtlinien des Royal College of Pathologists 1993).

Für den deutschsprachigen Raum liegen Richtlinien für die Standard-Autopsie von perinatalen Todesfällen vor (Eßbach 1961, Kloos und Vogel 1974, Böhm 1984).

Demgegenüber gibt es bisher keinen Vorschlag für die Standard-Autopsie eines Feten im deutschsprachigen Raum.

Die Einschätzung der international gültigen Richtlinien für die Durchführung von Autopsien des Fetus hinsichtlich der aktuellen klinische Forderungen erfolgte anhand der Überprüfung der in der Einleitung (s. 1.2) abgeleiteten Kriterien (A-G).

3.2. Autopsieprotokolle deutscher Universitätsinstitute

Einbezogene Universitätsinstitute

Im Rahmen der Arbeit wurden die 33 pathologischen Institute deutscher Universitäten angeschrieben und es wurde um die Zusendung der aktuell verwendeten und verfügbaren Vordrucke bzw. Musterprotokolle für die Autopsiedokumentation von Feten gebeten. Es erfolgte von 28 Instituten eine Rückmeldung. Das entspricht 85% aller deutschen pathologischen Universitätsinstitute. Insgesamt waren 21 Protokolle (75 % der ausgewerteten Rückmeldungen) aufgrund ihrer Antwortschreiben, beigefügten Befunderfassungsbögen und Autopsieprotokolle auswertbar. Die Protokollierung fetaler Autopsien in den 7 weiteren pathologischen Instituten orientierte sich an keinem spezifischen Ordnungsprinzip. Deshalb konnten die entsprechenden Protokolle nicht anhand der in der Einleitung (s. 1.2) definierten Kriterien (A-G) analysiert werden.

Kriterien zur Einschätzung der Protokolle

Im Rahmen der Auswertung der Musterprotokolle wurde eingeschätzt, in wie weit die in der Einleitung (s. 1.2) abgeleiteten Kriterien (A-G) Berücksichtigung fanden.

Da von zahlreichen der angeschriebenen pathologischen Institute keine exakten Angaben zur Verwendung einer adäquaten Autopsietechnik (A) vorliegen, konnte dieses Kriterium nicht ausgewertet werden. Die Asservierung von Material (G) wurde ebenfalls nicht ausgewertet, da sie häufig im Zusammenhang mit Forschungsaktivitäten zusätzlich (nicht standardmäßig) erfolgt.

Für alle anderen Kriterien (B-F) wurden die folgenden Fragen in den Mittelpunkt der Auswertung gestellt:

- Erfolgte eine Qualitätskontrolle der pränatalen Diagnostik? (B)
- Erfolgte eine systematische Fehlbildungsanalyse? (C)
- Wurde eine Korrelation pränataler und autoptischer Befunde vorgenommen? (D)
- Erfolgte die Befund- und Bilddokumentation elektronisch? (E)
- Erfolgt eine einheitliche Nomenklatur der Diagnosen? (F)

3.3. Vergleich von pränatal-sonographischer und autoptischer Diagnostik

Ziel des systematische Vergleichs der Möglichkeiten und Grenzen der eingesetzten fachspezifischen diagnostischen Methoden von bildgebender Pränatalmedizin und Pathologie ist es, die Ursachen falsch-positiver, falsch-negativer, inkompletter, nicht verifizierbarer und nicht wertbarer Diagnosen zu kategorisieren. Im Zentrum der Untersuchung stehen falsch-positive und falsch-negative Diagnosen und deren Bedeutung für Pränatalmediziner und Pathologen. Dies dient einerseits der Untersuchung und Darstellung systematischer Unterschiede sowie deren Bewusstmachung bei den Beteiligten und andererseits der Kenntlichmachung von Problemfeldern, die durch bessere Organisation, bessere Technik oder intensivere Schulung beeinflussbar sind.

Kategorisierung von Fehlerursachen

Nachfolgend wird eine Kategorisierung der Ursachen von Fehlern vorgeschlagen:

I. Fachspezifische Faktoren:

1. Unterschiedliche Definitionen von Diagnosen
2. Unterschiedliche Ziele und unterschiedliches Ausmaß der Untersuchung
3. Erfassung vitaler Funktionen und dynamischer Vorgänge nur pränatal möglich
4. Erhebung pathologisch-anatomischer Organbefunde nur postmortal möglich

II. Technische Faktoren:

1. Unterschiedliche technische Verfahren erlauben unterschiedliche Spektren von Diagnosen
2. Physikalisch bedingte Grenzen bei der Erkennbarkeit bzw. prinzipiellen Sichtbarkeit
3. Qualität der eingesetzten Technik, Einstellung der eingesetzten Technik

III. Zeit- und ablaufabhängige Faktoren:

1. Pränatale und postmortale Untersuchung zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Schwangerschaft
2. Befunde und ihre Darstellbarkeit sind von der Schwangerschaftswoche abhängig
3. Beeinflussung der pathologischen Befunde durch die Form der Schwangerschaftsbeendigung
4. Zeit- und Lagerungsbedingungen zwischen Schwangerschaftsbeendigung und Autopsie

IV. Fallspezifische Faktoren:

1. Adipositas (maternal)
2. Fruchtwassermenge (fetal)
3. Intrauterine Wachstumsretardierung (fetal)
4. Lage des Feten (fetal)

V. Subjektive Faktoren:

1. Erfahrungsstand und Ausbildung der Untersucher
2. Tagesform, Zeitpotential
3. Vertrautheit mit dem technischen System

Hypothesen zur retrospektiven Studie

Um im Rahmen der retrospektiven Studie zu einer Zuordnung der Fehlerursachen in die vorgeschlagenen Kategorien zu gelangen, wird die Gültigkeit der in Tab. 6 angegebenen Hypothesen vorausgesetzt. Ihre Gültigkeit lässt sich aus den technischen, organisatorischen und medizinischen Rahmenbedingungen ableiten (Grundlage der Annahme). Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, kann die Gültigkeit nicht im Einzelfall nachgewiesen werden.

Tab. 6: Hypothesen zur Auswertung der retrospektiven Studie.

Kategorie	Lfd.Nr.	Hypothesen	Grundlagen der Annahme	Fachdisziplin: Pr/Pa
fach-spezifisch	1.	Verantwortlicher Oberarzt konzentriert sich auf die pathologischen Befunde, die die Abbruchindikation darstellen, zusätzliche Befunde werden nicht explizit geprüft	Obligatorisch ist, dass pathologische Befunde, die die Abbruchindikation darstellen, von zwei Untersuchern bewertet werden (schriftlich dokumentiert). Zusätzliche pathologische Befunde müssen nicht geprüft werden (Richtlinien zur Pränataldiagnostik).	Pr
	2.	Die Autopsie erfolgt standardisiert nach internationalen Richtlinien und wird nach einem festen Schema dokumentiert.	Unterlassungen sind eindeutig im Bericht nachvollziehbar	Pa
	3.	Sekant prüft vor der Autopsie vorliegende Ultraschallbefunde	Obligatorische Festlegung	Pa
technisch	4.	Falsche bzw. schlechte Einstellung der Ultraschallgeräte kann als Ursache nicht auftreten.	Im „Zentrum für pränatale Diagnostik und Therapie“ der Charité (CCM) existieren ausschließlich qualitativ hochwertige Untersuchungsgeräte, die regelmäßig gewartet werden.	Pr
	5.	Ausmaß der Untersuchung ist eindeutig durch Datenbankbefundmasken vorgegeben	Unterlassungen sind eindeutig nachvollziehbar	Pr
	6.	Vertrautheit des Pränataldiagnostikers mit dem eingesetzten technischen System kann aus dem Klinikregime grundsätzlich vorausgesetzt werden	Jeder Pränataldiagnostiker wird so lange mit dem technischen System vertraut gemacht, bis er damit selbstständig arbeiten kann.	Pr
	7.	Eingesetzte Technik ist aus den Befundunterlagen ersichtlich	Eingesetzte Technik wird obligatorisch in der Datenbank erfasst	Pr
	8.	Pathologische und unauffällige Autopsiebefunde können in der Regel gut dargestellt werden.	Im Labor für Fetalpathologie steht den Sekanten ein spezielles „feines“ Instrumentarium und ein Stereomikroskop zur Verfügung.	Pa
	9.	Pathologische und unauffällige Befunde, die in Diskrepanz zum Ultraschallbefund stehen, werden in der Routinediagnostik in der Bilddatenbank gespeichert	Obligatorische Erfassung	Pa
zeit und ablauf-abhängig	10.	Anzahl der Schwangerschaften ist dokumentiert	Obligatorische Erfassung und Dokumentation	Pr
	11.	Zeitdifferenz zwischen letzter Ultraschalluntersuchung und Abbruchdatum (Schwangerschaftsalter bei Sektion) ist eindeutig nachvollziehbar	Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung wird automatisch in der Datenbank eingetragen, Abbruchdatum wird im Kreißsaal erfasst	Pr
	12.	Zeitdifferenz zwischen Abbruchzeitpunkt und Sektion ist bis auf Stunden nachvollziehbar	Abbruchdatum wird im Kreißsaal erfasst, Sektionszeitpunkt wird in der Pathologie erfasst	Pr/Pa
	13.	Zeitspanne vom Abbruch bis zur Kühlung des Fetus ist aus Unterlagen nicht ersichtlich	Kühlung des Fetus wird nicht registriert	Pr/Pa

	14.	Einfluss des Vorgangs des Abbruchs auf Zustand des Feten oft nicht nachvollziehbar	Mögliche artefizielle Defekte des Fetus werden in der Frauenklinik nicht konsequent dokumentiert. Hier wird auf die Einschätzung des Pathologen zurückgegriffen.	Pr/Pa
	15.	Wenn Ultraschallbefunde aus zeitlichen bzw. artefiziellen Gründen (Mazeration, Autolyse, Austrocknung) nicht verifizierbar sind, so wird dies im pathologischen Befund dokumentiert	Sektionsanleitung und Prüfung bei Fallabnahme	Pa
fall-spezifisch	16.	Ungünstige Lage des Fetus spielt für das Stellen der Abbruchdiagnose keine Rolle	Obligatorisch ist, dass so lange geschallt wird, bis der Untersuchungsbefund (Abbruchdiagnose) eindeutig vorliegt	Pr
	17.	Bestimmung der Lage von Fetus und Plazentasitz ist möglich, wird durchgeführt und dokumentiert	Obligatorisch	Pr
	18.	Fallspezifische Ursachen, insbesondere Adipositas der Mutter oder pathologische Fruchtwassermenge, sind aus den Unterlagen ersichtlich	Gehören zu den obligatorisch auszufüllenden Befundfeldern in der Datenbank	Pr
	19.	Wenn pränatale Befunde aufgrund der Kleinheit des Objektes und der eingesetzten Technik nicht verifizierbar sind, so wird dies im Autopsiebefund dokumentiert.	Sektionsanleitung und Prüfung bei Fallabnahme	Pa
subjektiv	20.	Unerfahrenheit scheidet als Ursache für Fehldiagnosen aus	Im Funktionsbereich „Pränatale Diagnostik und Therapie“ der Charité (CCM) arbeiten ausschließlich erfahrene Untersucher.	Pr

Abkürzungen: Pr-Pränatalmedizin, Pa-Pathologie

Charakterisierung des Vergleichs pränatal-sonographischer und pathologisch-anatomischer Diagnosen

Das Ergebnis des Vergleichs der pränatal-sonographischen und pathologisch-anatomischen Diagnosen (Diagnosen und Verdachtsdiagnosen), wird in 5 Gruppen untergliedert (Tab. 7).

Tab. 7: Charakterisierung des Vergleichs von pränatal-sonographischen und pathologisch-anatomischen Diagnosen

Lfd. Nr	Charakterisierung des Vergleichs (Qualität der Übereinstimmung)	Abkürzung	Erläuterung
1	Identisch	id	Vollständige Übereinstimmung von pränatal-sonographischer und pathologisch-anatomischer Diagnose
2	Identisch und zusätzliche Diagnose	idz	Vollständige Übereinstimmung und zusätzlich pathologisch-anatomisch nähere Einordnung der Fehlbildung (Subtypisierung)
3	Falsch-positiv	f-p	Keine Übereinstimmung („falsch-positive“ pränatal-sonographische Diagnose)
4	Falsch-negativ	f-n	Keine Übereinstimmung („falsch-negativer“ pränatal-sonographischer Befund)
5	Inkomplette Diagnose	ik	Im Ultraschall bewusst nicht untersuchte Organe, -systeme (wegen bereits pränatal-sonographisch nachgewiesene multiple Fehlbildungen oder/ und zytogenetischen

			Befundes
6	Nicht verifizierbar	nv	Pränatal-sonographische Diagnose morphologisch nicht verifizierbar (wegen Autolyse, artefizieller Defekte etc.)

Untersuchungsmaterial

Als Untersuchungsmaterial dienten 105 fetale Autopsiefälle (induzierte Aborte, Spontanaborte und Totgeborene) von insgesamt 195 durchgeführten Autopsiefällen (s.1.1.1) aus dem Jahr 2000, die alle pränatal-sonographisch auf Fehlbildungen hin untersucht wurden. Dabei handelt es sich um Feten zwischen der 13. und 36. Schwangerschaftswoche, wobei der Anteil an Autopsiefällen bis einschließlich zur 24. Schwangerschaftswoche bei 85% liegt (89 Fälle).

Ausschlußkriterien für die vorliegende Studie waren:

- induzierte Aborte, aufgrund einer chromosomalen Aberration ohne nachweisbare Fehlbildungen,
- induzierte Aborte allein aufgrund einer intrauterinen Wachstumsretardierung oder eines nicht-immunologischen Hydrops fetalis, ohne nachweisbare Fehlbildungen,
- Feten, bei denen aus psychischer Indikation die Schwangerschaft beendet wurde und
- Spontanaborte aufgrund eines vorzeitigen Blasensprungs oder einer retroplazentaren Blutung ohne pränatal-sonographische Befunde.

Parameter für den Vergleich

Zum Vergleich herangezogen wurden:

- *Einzelfehlbildungen und Befundkomplexe/ Syndrome*

Es erfolgte kein Vergleich von:

- *Stigmata/ Dysmorphiezeichen (z.B. white spot, flaches Gesichtsprofil etc.) und temporär auftretenden Befunden (z.B. Nierenbeckenkelchsystemerweiterung, hypoechogener Darm etc.) und*
- *funktionellen und dynamischen Befunden sowie Flüssigkeitsansammlungen (Ergüsse.)*

3.4. Arbeitsplatz für die Autopsie von Feten

Allgemeine Anforderungen

Die Autopsie von Feten kann nicht an einem Arbeitsplatz für eine Erwachsenensektion durchgeführt werden. Die Etablierung eines entsprechenden Arbeitsplatzes mit allen notwendigen Hilfsmitteln ist dafür notwendig:

- separater Sektionstisch mit speziellem Sektionsbesteck zur exakten Präparation der detaillierten Befunde,
- PC mit Befunddatenbank, Makroskop und Stereomikroskop mit TV-Kameras zur Bilddokumentation, Recherchierbarkeit und Präsentation in der Klinik,
- Programm zum Zugriff auf pränatale Befunde zur klinischen Vorinformation für eine gezielte Autopsie.

In der nachfolgenden Tabelle (Tab. 8) sind die notwendigen Bestandteile eines solchen Arbeitsplatzes für die Autopsie von Feten aufgelistet.

Tab. 8: Bestandteile eines Arbeitsplatzes für die Autopsie von Feten

Lfd. Nr.	Bestandteil	Erläuterung	EDV-technischer Anschluss
1	Separater kleiner Sektionstisch	Autopsie wird überwiegend im Sitzen durchgeführt, Präparation schwieriger Befunde sehr zeitaufwendig	nein
2	Spezielles feines Sektionsbesteck	Präparation kleiner und differenzierter Befunde	nein
3	Makroskop mit TV-Kamera und Ausschnittsvergrößerung (Zoom)	Bilddokumentation während der Autopsie, Gesamtaufnahme, Teilansichten	an PC
4	Stereomikroskop mit TV-Kamera	Dokumentation von Organbefunden, insbesondere Herzfehlbildungen	an PC
5	Feinwaage	Zur Bestimmung der Organgewichte	an PC
6	PC mit Befunddatenbank (netzwerkfähig)	PC muß alle notwendigen Schnittstellen zum Anschluss der o.g. Geräte besitzen. Das eingesetzte Programm muss neben der Befunddatenbank auch die Einbindung aller externen Geräte (Stereomikroskop, Makroskop, Feinwaage) ermöglichen	an LAN
7	Programm zum Zugriff auf pränatale Befunde	Klinische Information zur Festlegung der Autopsiestrategie	an Datenbank pränataler Befunde
8	Maßstäbe	Zur nachträglichen Bestimmung von Längen in Bildern muss wegen der Zoommöglichkeit ein geeigneter Maßstab abgebildet werden	nein

Realisierung

Die konkrete Realisierung eines solchen Arbeitsplatzes wird in (Abb. 5 und Tab. 9) dargestellt.

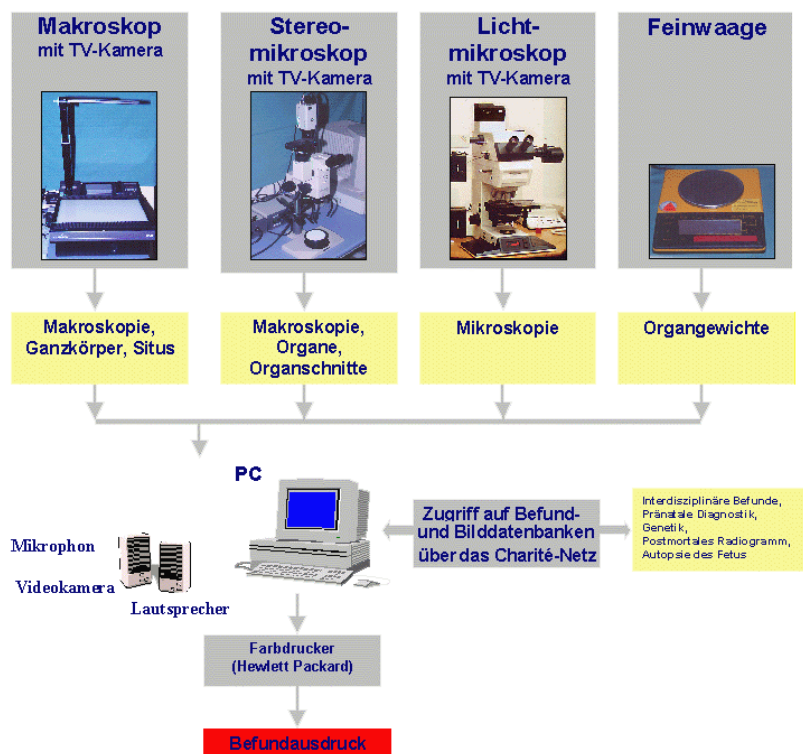


Abb. 3: Schema eines Arbeitsplatzes für Fetalautopsien

Tab. 9: Technische Komponenten des Arbeitsplatzes

System	Komponente	Modell, Bemerkungen
Makroviewer Wolfvision VZ 15b	Zoom	12-fach Zoom, stufenlos
	Kamera	1-CCD Videokamera, 470 Linien
	Videoausgang	RGB, S-VHS, Composite
Stereomikroskop Olympus SZH 10	Zoom-Objektiv	Zoom Stufe 0.7 bis 7, stufenlos
	Kamera	Sony 3 CCD 930 P
	Videoausgang	RGB, S-VHS, Composite
PC Pentium III	Betriebssystem	Windows NT 4.0
	Arbeitsspeicher	64 MB
	Festplatte	6 GB
	Grafikkarte	Viper V7
	Framegrabber	Meteor PCI Frame Grabber , Matrox Co. Kanada
	Videokonferenzkarte	Winnov Videum
	Netzkarte	3Com PCI
	Monitor	Belinea 17"; 16 Mio. Farben, 800x600 Pixel; 85 Hz Bildwiederholfrequenz

Alle im direkten Zusammenhang mit Autopsien erzielten Ergebnisse werden direkt oder indirekt durch die Nutzung dieses Arbeitsplatzes möglich.

Vor der Autopsie eines Fetus informiert sich der Obduzent online am PC im Labor der Pathologie über alle pränatal erhobenen Befunde und Ultraschallbilder. Während der Autopsie des Fetus werden die morphologischen Befunde mit dem Makroskop und Stereomikroskop dokumentiert. Zu einem späteren Zeitpunkt erfolgt die Erfassung der Histologie am Lichtmikroskop. Nach Abschluss der Obduktion liegt ein digitalisiertes Autopsieprotokoll mit den relevanten Bilddokumenten der pathomorphologischen Befunde vor.

3.5. Telepathologie

Die Telepathologie kann zum Einholen einer zweiten Meinung in Problemfällen während der Sektion des Fetus selbst, beim Zuschnitt der Organe und bei der histologischen Diagnostik eingesetzt werden.

3.5.1. Definition und Prinzipien

Unter Telepathologie versteht man das Erbringen einer pathologischen diagnostischen Leistung über eine räumliche Distanz unter Nutzung der Telekommunikation.

Grundsätzlich kann man zwischen „Telediagnostik“ (Stellen einer Diagnose über die Distanz) und dem „Einholen einer zweiten Meinung“ unterscheiden. Bekanntestes Beispiel für die Telediagnostik ist die Schnellschnittdiagnostik durch einen erfahrenen Pathologen. Der Zuschnitt und die Anfertigung der histologischen Schnitte erfolgen beim Operateur, bei dem üblicherweise auch ein fernsteuerbares Mikroskop mit Fernsehkamera eingesetzt werden.

Das Einholen einer zweiten Meinung ist gerade für schwierige Tumoren weit verbreitet. Man unterscheidet zwischen „Zeitgleicher Konsultation“ (Prinzip online) und „Zeitversetzter Konsultation“ (Prinzip offline).

Zeitgleiche Konsultation (online)

Hierbei sind beide Partner direkt miteinander verbunden, können per Videokonferenz miteinander kommunizieren und bei der Steuerung des Mikroskops, der Bildaufnahme oder Cursorsteuerung interagieren (Abb. 4). Dies entspricht konventionell dem gleichzeitigen Mikroskopieren an einem Mikroskop mit zwei separaten Einblickmöglichkeiten.

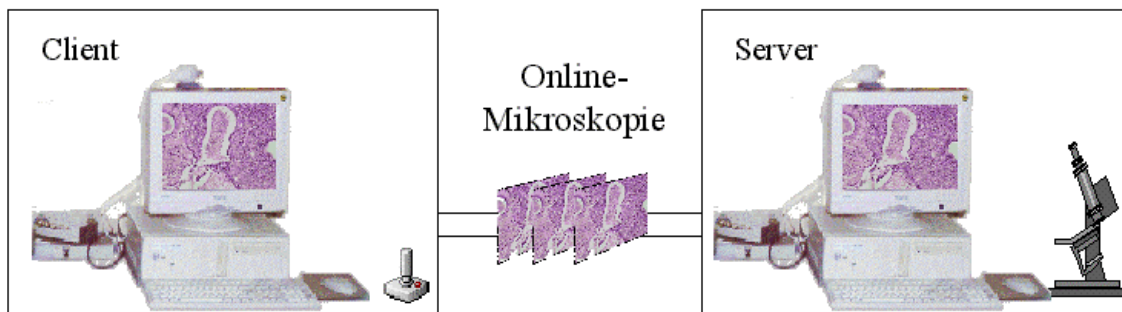


Abb. 4: Zeitgleiche Konsultation (online)

Zeitversetzte Konsultation (offline)

Hierbei stellt ein Partner alle relevanten Daten zu einem Fall zusammen (klinische Daten, Vorbefunde, Übersichtsbilder, Detailaufnahmen usw.) und versendet diesen Fall elektronisch (gewissermaßen per e-mail) an den Kollegen. Der kann den Fall nach Erhalt jederzeit öffnen, ansehen und eine Diagnose abgeben (Abb. 5). Er kann hierbei natürlich weder das Mikroskop des anfragenden Pathologen fernsteuern noch mit ihm live kommunizieren. Dies entspricht konventionell dem Versenden eines Falles (einschließlich der Präparate bzw. Blöckchen) an einen Fachkollegen.

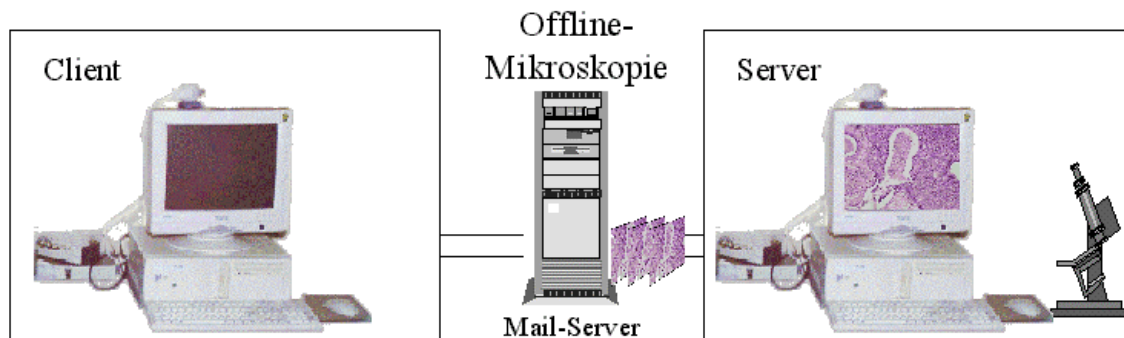


Abb. 5: Zeitversetzte Konsultation (offline)

Einsatzmöglichkeiten moderner Telepathologiesysteme in der Fetalpathologie

Moderne Telepathologiesysteme unterstützen beide Verfahrensweisen sowie deren Mischung im Rahmen der Bearbeitung eines Falles.

Im Rahmen der Fetalpathologie ist eine zeitgleiche Konsultation erforderlich für die

- Sektionsanleitung per Videokonferenz,
- Demonstration von schwierigen Befunden (z.B. das fetale Herz) während einer Autopsie,
- sowie die Festlegung der Sektionsstrategie durch einen erfahrenen Pathologen.

Die zeitversetzte Konsultation ist sinnvoll einsetzbar für die

Demonstration seltener Befunde mit dem Ziel ihrer Einordnung und das

Einholen einer zweiten Meinung für histologische Befunde.

3.5.2. Das Telepathologiesystem TPS

Am Institut für Pathologie der Charité werden telepathologische Lösungen seit mehreren Jahren entwickelt und in der Routine eingesetzt. Ein Ergebnis ist die gemeinsame Entwicklung des kommerziellen Systems TPS durch das Institut für Pathologie, die Universitätsfrauenklinik („Funktionsbereich pränatale Diagnostik und Therapie“) und die Leica Microsystems Wetzlar GmbH (Hufnagl et al.).

Technischer Aufbau

Der Einsatz der Telepathologie in der Routine erfordert die Berücksichtigung juristischer und datenschutztechnischer Gesichtspunkte, insbesondere dann, wenn juristisch selbständige Einrichtungen beteiligt sind. Auch muss durch eine Archivierung der relevanten Bilder dafür gesorgt werden, dass eine lückenlose Dokumentation erfolgt.

Das TPS (Abb. 6) beinhaltet eine Mikroskop-/ Makroskopfernsteuerung, die es erlaubt,

- die Autopsie in Abstimmung mit einem zweiten Pathologen vorzunehmen (direkte statische und dynamische Makroskop- / Stereomikroskopbildübertragung, Tonübertragung),
- Bilder hoher Qualität vom Stereomikroskop oder Makroskop aufzunehmen und zu übertragen,
- histologische Übersichtsbilder zu erstellen (z.B. eine Präparatübersicht zur Orientierung), beliebige Bildausschnitte direkt auszuwählen und
- analog zum gewohnten konventionellen Mikroskopieren die Bewegung des Mikroskoptisches, die Auswahl der Vergrößerung und den Focus durch Fernsteuerung zu bedienen.

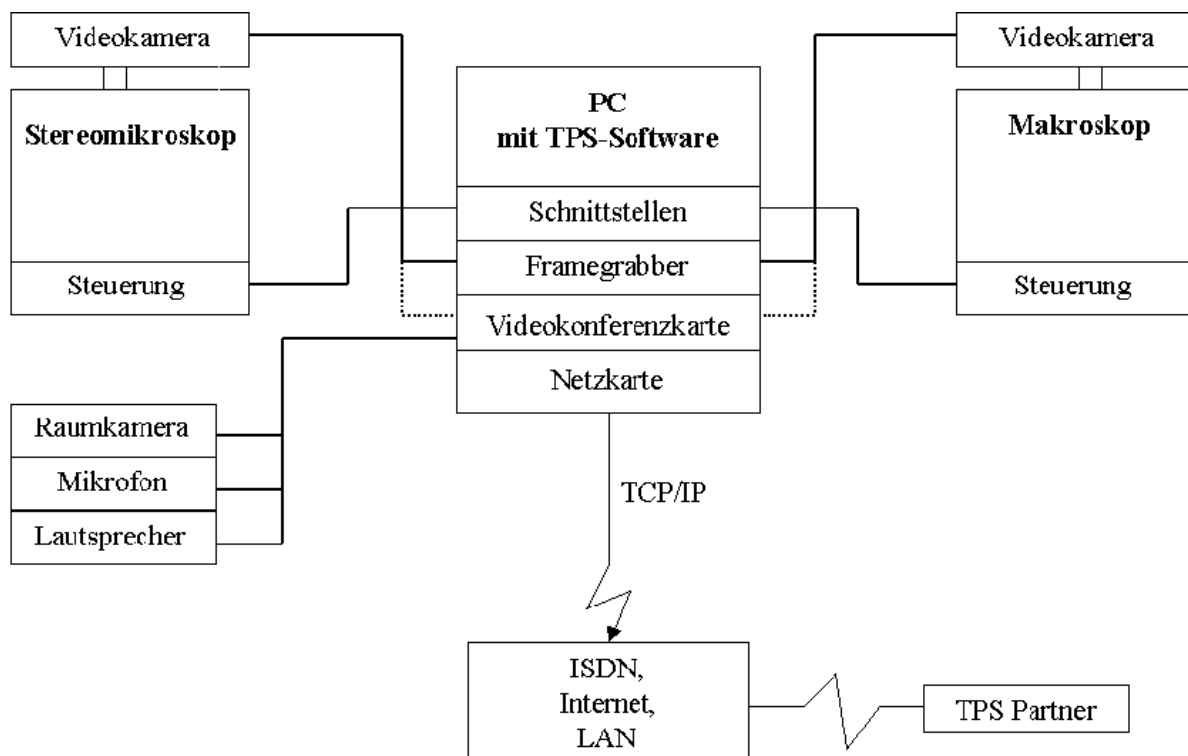


Abb. 6: Technisches Schema TPS

Die Kommunikation zwischen TPS-Systemen ist über Internet, LAN und gebündelte ISDN-Leitungen möglich.

Eigenschaften

Den Routineeinsatz des TPS ermöglichen die nachfolgend aufgeführten Merkmale:

- TPS erlaubt die patientenbezogene verschlüsselte Falldatenübertragung (frühere Diagnosen, Vorbefunde, klinische Daten).
- Durch den Aufbau einer patientenbezogenen Falldatenbank, in der alle zu dem jeweiligen Fall gehörigen Bilder, Diagnosen sowie der Ablauf der telepathologischen Sitzung(en) gespeichert wird, werden Verlauf und Inhalt der Telediagnostik dokumentiert.
- Eine integrierte Video- und Audiokonferenz zwischen den Partnern erlaubt eine direkte Besprechung der Befunde.

Jedes aufgenommene Bild kann bei Bedarf mit Annotationen (Symbolen/ Anmerkungen) versehen und in das Bildarchiv übernommen werden (Abb. 7)

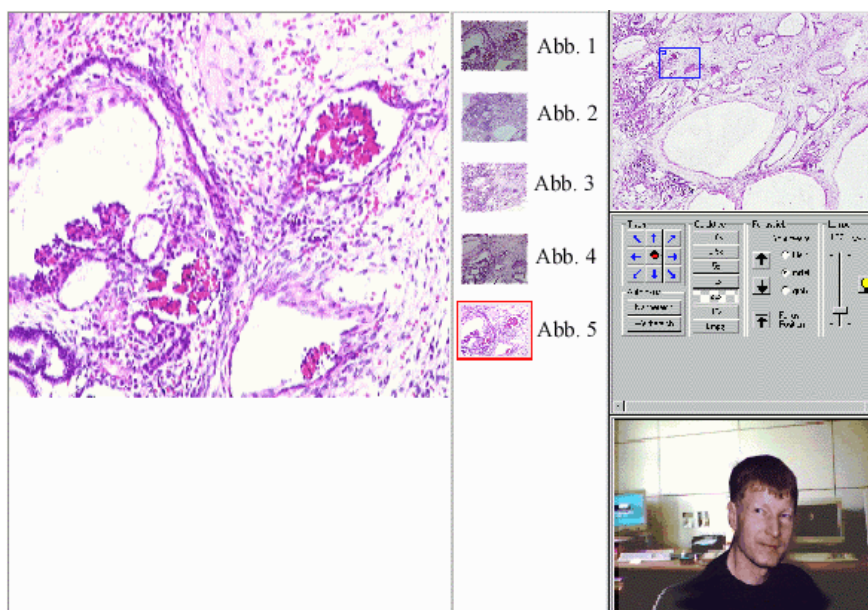


Abb. 7: Oberfläche des TPS während des Einholens einer zweiten Meinung am Mikroskop

Alle gespeicherten Bilder können in einer Bildgalerie angezeigt werden und sind automatisch mit der zugehörigen Objektivvergrößerung gekennzeichnet. Bei der Diskussion von Befunden am Bild kann der Cursor wechselseitig von beiden Partnern zur Markierung wichtiger Befunde im Rahmen der Diskussion genutzt werden.

Integration des TPS in den Fetalautopsiearbeitsplatz

Wie im Abschnitt 3.4 dargestellt, sind die wesentlichen technischen Elemente eines Telepathologiesystems bereits im Fetalautopsiearbeitsplatz enthalten. Ergänzt werden müssen ein Videokonferenzsystem und die notwendige Software. Es werden hierfür das Winnov-TV-Video-Konferenz System und das TPS genutzt. Da alle wesentlichen Geräte (Stereomikroskop, Makroskop) bereits über eine Videokamera verfügen, können sie für das Telepathologiesystem unmittelbar genutzt werden.

3.5.3. Kompressionsstudie zur Bildqualität

Für das Erreichen hoher Übertragungsgeschwindigkeiten ist die Dateigröße der Bilder entscheidend. Die wichtigste Methode zur Reduktion der Dateigröße ist die Bildkompression. Im Rahmen der vorliegenden Studie werden die beiden wichtigsten Algorithmen zur Bildkompression, das JPEG- und das WAVELET-Verfahren, miteinander verglichen. Das Ziel besteht in der Bestimmung von Grenzwerten für die Komprimierungsrate, deren Überschreitung zu sichtbaren Qualitätseinbußen für den Pathologen führt (Wehrstedt, Dissertation 2001).

Mit beiden Verfahren können sehr hohe Kompressionsraten erreicht werden. Dabei kann allerdings die Qualität des komprimierten Bildes durch Bildung von Artefakten entscheidend beeinträchtigt werden. Der Einfluss der Kompression auf die Bildqualität beruht bei allen Kompressionsverfahren bei gleicher Kompressionsrate auf der Bildgröße, dem Bildinhalt, und den einzelnen Frequenzanteilen im vorliegenden Bild (Persons et al. 1997).

Die Kompressionsrate ist als Quotient aus der Dateigröße des Originalbildes und der Dateigröße des komprimierten Bildes definiert:

$$\text{Kompressionsrate} = \frac{\text{Dateigröße des Originals}}{\text{Dateigröße des komprimierten Bildes}}$$

Sie wird mit 1:x angegeben und x wird dabei als Kompressionsfaktor bezeichnet.

Für die Versuche wurden die spezifischen Algorithmen der Firma LuraTech Gesellschaft für Luft- und Raumfahrttechnologie & Multimedia mbH verwendet. Diese Algorithmen sind in die

Bildbearbeitungssoftware LuraWave-SmartCompress Version 2.2 integriert. Mit diesem Programm wurden alle Kompressionen (JPEG und WAVELET) durchgeführt.

Die subjektive Schwelle (50-Prozent-Schwelle) der Versuchsteilnehmer, die die präsentierten Bilder bewertet haben, wird wie folgt definiert:

- Mindestens 50% der Teilnehmer müssen das Original sicher vom Testbild unterscheiden können, d.h.
- bei den folgenden Auflösungsstufen muss der Anteil der richtigen Antworten mindestens 50% betragen.

Zur Durchführung der einzelnen Versuchsreihen wurde ein Präparat ausgewählt, welches exemplarisch für makroskopische Organe typische Merkmale aufweist (dreidimensionales Objekt, Oberflächenreflexion, typisches Oberflächenrelief etc.). Bei dem gewählten Präparat handelte es sich um ein formalinfixiertes fetales Herz mit hypoplastischem Linksherzkomplex eines altersentsprechend entwickelten Feten aus der 22. Schwangerschaftswoche.

Die folgende Abbildung (Abb. 8) illustriert schematisch den Versuchsablauf von der Präparateauswahl bis hin zur Fotografie des stereomikroskopischen Bildes.

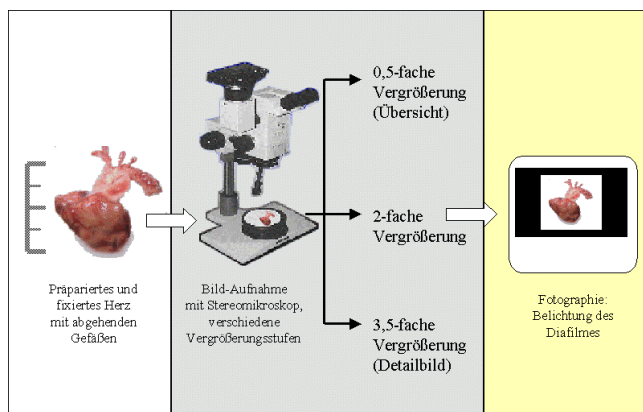


Abb. 8: Versuchsablauf

1. Präparateauswahl und Präparation
2. Bildaufnahme (Übersichtsbild bis Detailaufnahme)
3. Fotografie des stereomikroskopischen Bildes

Die Diabelichtung wurde mit einem Olympus Teleconverter 2X-A vorgenommen. Es erfolgten Aufnahmen bei unterschiedlichen Vergrößerungen, wobei das Übersichtsbild einer 0,5-fachen und das Detailbild einer 3,5-fachen Vergrößerung entspricht.

Für die objektive Beurteilung des Qualitätsunterschiedes zwischen Original und komprimiertem Bild wird das Spitzenwert-Signal-Rausch-Verhältnis (Peak signal to noise ratio = PSNR) herangezogen. Dieser Wert beschreibt -einfach ausgedrückt- die Differenz der Bildmatrix von Originalbild und reduziertem Referenzbild. Dabei ist es wichtig, dass beide Bilder die gleiche Auflösung (identische Breite und Höhe) besitzen. Das ergibt sich aus den folgenden Termen:

$$\text{Maximum Absolute Error (MAE)} \quad \max |f(x, y) - \tilde{f}(x, y)| \quad (1)$$

$$\text{Mean Square Error (MSE)} \quad \frac{1}{N \cdot M} \sum_{i=0}^{N-1} \sum_{j=0}^{M-1} [f(x_i, y_j) - \tilde{f}(x_i, y_j)]^2 \quad (2)$$

$$\text{Root Mean Square Error (RMS)} \quad \sqrt{MSE} \quad (3)$$

$$\text{Signal to Noise Ratio (SNR)} \quad 10 \log \left(\frac{\sum_{i=0}^{N-1} \sum_{j=0}^{M-1} f(x_i, y_j)^2}{\sum_{i=0}^{N-1} \sum_{j=0}^{M-1} [f(x_i, y_j) - \tilde{f}(x_i, y_j)]^2} \right) \quad (4)$$

$$\text{Peak Signal to Noise Ratio (PSNR)} \quad 20 \log \left(\frac{255}{RMS} \right) \quad (5)$$

Die Bildmatrizen der zu vergleichenden Bilder wurden Pixel für Pixel untersucht. D.h. ein Pixel der Matrix des Originalbildes wird mit dem adäquaten Pixel des Referenzbildes verglichen. Die Einheit des PSNR-Wertes ist Dezibel (dB).

Der PSNR-Wert dient der objektiven Messung der Qualitätsverluste bei verlustbehafteten Kompressionen. Hohe Werte stehen für einen geringen Unterschied zwischen Original und komprimiertem Bild, also für eine Kompression mit geringem Qualitätsverlust.

JPEG- und WAVELET-Verfahren

Das JPEG-Verfahren beruht auf der diskreten Cosinus-Transformation, die das Bild in kleine Blöcke unterteilt, dadurch jedoch schon bei niedrigen Kompressionsraten die typischen, deutlich sichtbaren Blockartefakte im Bildmaterial hervorruft (s. Abb. 9 b)



Abb. 9 a: Originalbild

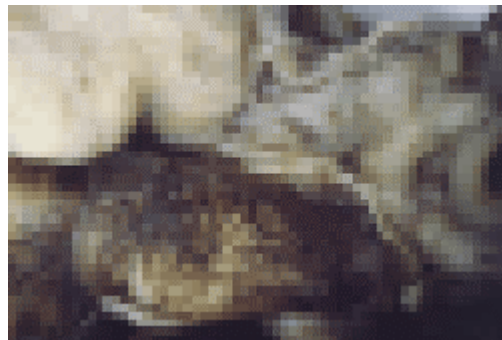


Abb. 9 b: JPEG-Bild mit typischen Blockartefakten

Mit der WAVELET - Kompression lassen sich sehr hohe Kompressionsraten erzielen (bis zu 1:5000); die benötigten Rechenzeiten sind dabei abhängig von der Leistung des verwendeten Computers (Eikelboom et al; 2000). Momentan existiert noch kein WAVELET – Standard. Der hier untersuchte Kompressionsalgorithmus verwendet sogenannte Bitplane-Codings, welche die Arbeitsgänge der Bildanalyse per „Diskrete Wavelet-Transformation“ (DWT) mit der Quantisierung und Codierung der Information vereinen. DWT hat gegenüber der bei der JPEG-Kompression verwendeten DCT den Vorteil, dass das Bild nicht in kleine Blöcke unterteilt wird, wodurch die JPEG-typischen Blockartefakte vermieden werden. Bei der WAVELET - Kompression wird das Bild sukzessiv in Anteile mit unterschiedlicher Auflösung der einzelnen Bildstrukturen in Hochpass- (feine Details) und Tiefpassanteile (grobe Strukturen) zerlegt. Nach der Transformation werden die einzelnen Bildanteile effektiv codiert, so dass zuerst die Grobdaten des Bildes übertragen werden, gefolgt von weiteren Detailinformationen. Abb. 10 b-c zeigt Bilder mit für WAVELET typischen Artefakten.



Abb. 10 a: Originalbild



Abb. 10 b: WAVELET mittlerer Qualität

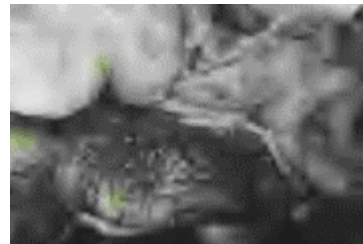


Abb. 10 c: WAVELET geringster Qualität

Kompressionsstufen bei der JPEG-Kompression

SmartCompress erlaubt JPEG-Kompressionen in Qualitätsstufen (Q) von 1 bis 100. Q 100 bedeutet sehr gute Qualität des komprimierten Bildes und Q 1 bedeutet höchste Kompression bei sehr schlechter Qualität (SmartCompress 2.2, Professional Edition, 2000).

Für die Untersuchungen wurde das Ausgangsbild auf Grundlage der Qualitätsstufen in Zehnerschritten von Q 1 bis 100 (1, 10, 20, ... , 100) komprimiert, dabei entstanden Bilder mit folgenden Dateigrößen (Tab. 10):

Tab. 10: Durch JPEG-Kompression entstandene Bilder

Qualitätsstufe (JPEG)	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Dateigröße (kB)	27	32	42	46	57	66	77	92	115	250	860
Kompressionsrate	1:170	1:140	1:110	1:100	1:80	1:70	1:60	1:50	1:40	1:20	1:5

Kompressionsstufen bei der WAVELET-Kompression

SmartCompress erlaubt WAVELET-Kompressionen mit unterschiedlichen Zielstellungen. So kann nach Qualitätsstufen von 1 bis 100 komprimiert werden, oder es können Kompressionsraten von 1:1 bis zu 1:1000 festgelegt oder nach der zu erzielenden Dateigröße komprimiert werden.

Für den Vergleich der Kompressionsmethoden (JPEG vs. WAVELET) wurden die WAVELET-Bilder mit zwei verschiedenen Zielstellungen erzeugt:

1. **Nach der Qualitätsstufe:** Ziel war der Vergleich der Qualitätsstufen von JPEG und WAVELET
2. **Nach Dateigröße:** Ziel der Kompression war das Erreichen gleich großer Bilddateien wie bei der JPEG-Kompression, d.h. die Dateigröße der WAVELET-Bilder sollte der Grösse der JPEG-Bilder entsprechen (gleicher Kompressionsfaktor).

Tab. 11: Durch WAVELET-Kompression entstandene Bilder

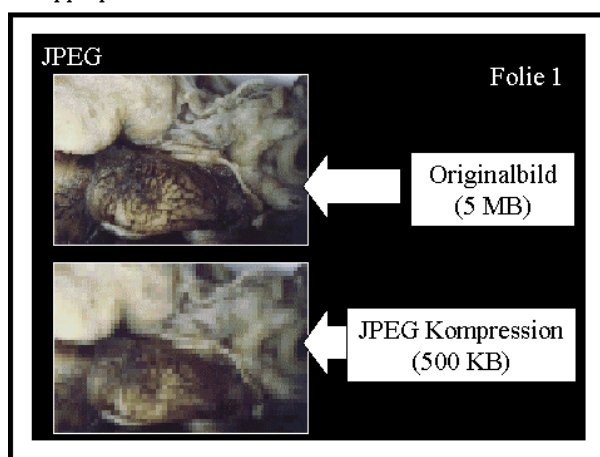
Qualitätsstufe (WAVELET)*	1	10	20	30	40	50	60	70	80									90				100
Dateigröße (kB)	0,8	1	1,2	1,5	2	3	4	8	24	27	32	42	46	57	66	77	92	115	250	860	900	
Kompressionsrate	1:5750	1:4600	1:3833	1:3066	1:2300	1:1533	1:1150	1:580	1:190	1:170	1:140	1:110	1:100	1:80	1:70	1:60	1:50	1:40	1:20	1:5	1:5	

* wenn kein Eintrag in der Spalte Qualitätsstufe vorliegt, wurde nach der Dateigröße komprimiert

Präsentation der Bilder im Rahmen der Studie

Die entstandenen Kompressionsbilder (insgesamt 11 JPEG- und 21 WAVELET-Bilder pro Ebene) wurden in PowerPoint-Präsentationen eingearbeitet. Die Anordnung von Originalbild und Testbild erfolgte randomisiert (Abb. 11).

Doppelpräsentation am Monitor



Fragebogen

	Folie 1	Folie 2	Folie 3	Folie 4	Folie 5	Folie 6	Folie 7	Folie x
Oberes Bild ist besser								
Beide Bilder sind gleich								
Unteres Bild ist besser								

Abb. 11: PowerPoint Präsentation der Kompressionsreihen

Die Darstellung der PowerPoint-Präsentation erfolgte an einem 21" Monitor mit einer Auflösung von 1600 x 1200 dpi und einer Bildwiederholffrequenz von 85 Hz. Die beiden präsentierten Bilder (Original und Testbild) wurden mit einer Größe von 13 cm (Höhe) x 20 cm (Breite) dargestellt.

Es beteiligten sich insgesamt 30 Teilnehmer (20 Teilnehmer pro Ebene). Dies waren 7 Pathologen, von denen zwei älter als 40 Jahre waren, und Nichtpathologen (Naturwissenschaftler und Studenten). Das Alter der Teilnehmer lag zwischen 20 und 60 Jahre.

Für alle Teilnehmer wurden gleiche Bedingungen geschaffen: gleicher Monitor ohne Veränderung der Einstellungen und gleichbleibende Umfeldbedingungen. Der Abstand zum Monitor variierte individuell zwischen 30 bis 50 cm.

Die Versuchsteilnehmer mussten die gleichzeitig präsentierten Bilder bewerten und die Ergebnisse in einen Fragebogen eintragen (Abb. 11).

3.5.4. Autopsiestudie zur Evaluierung der Telepathologie (online)

Anhand einer Studie von 10 Autopsien an Feten wird das Telepathologiesystem auf grundsätzliche Tauglichkeit, Qualität und Aufwand, Geschwindigkeit und Benutzerfreundlichkeit getestet.

Nachfolgend wird schematisch der Ablauf einer telepathologischen Konsultation zwischen einem Pathologen in Ausbildung und einem erfahrenen Pathologen bei der Autopsie eines Fetus dargestellt (Abb. 12).

Auszubildender Pathologe

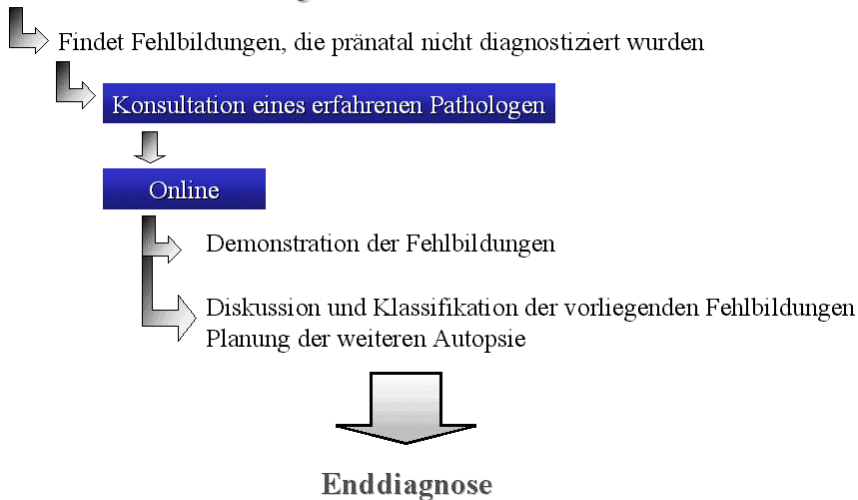


Abb. 12: Ablauf einer telepathologischen Live-Konsultation per Videokonferenz während der Autopsie eines Fetus zwischen einem unerfahrenen Obduzenten und einem erfahrenen Pathologen

Für diese Untersuchung wurden 10 Routinefälle eines Monats aus dem Sektionsgut des Instituts für Pathologie der Charité herangezogen. Die Fälle sind mit interner Sektionsnummer, Alter des Feten und Diagnose in Tab. 12 übersichtlich dargestellt.

Tab. 12: Autopsiefälle eines Monats (sequentiell der Routine entnommen)

Fall-Nr.	Diagnose	SSW
1	Schwere Wachstumsretardierung	26.
2	Trisomie 18	34.
3	Trisomie 21	23.
4	Spontanabort, Z.n. vorzeitigem Blasensprung	23.
5	Makrozephalie, Ventrikelseptumdefekt, Pulmonalklappenstenose	23.
6	Trisomie 18	15.
7	Reno-hepato-pankreatische Dysplasie/ Ivemark-Syndrom	21.
8	Truncus arteriosus communis (Typ I), Hygroma colli	19.
9	Omphalocele, Zwerchfelldefekt, Lungenhypoplasie links, Ventrikelseptumdefekt	21.
10	Triploidie	15.

Die Fetalsektionen wurde von einem wenig erfahrenen Assistenzarzt und einem technischen Assistenten durchgeführt. Ein erfahrener Kinderpathologe war per Telekonferenz zugeschaltet. Alle Arbeitsschritte (Fallannahme, Sektion, Fallpräsentation etc.) wurden mit dem konsultierten Kollegen besprochen. Dieser konnte die gesamte Sektion telepathologisch verfolgen.

Im Zentrum der Studie stand die Analyse der Routinetauglichkeit der telepathologischen Sicherstellung der Qualität bei der Sektion eines Feten.

3.5.5. Herzstudie zur Evaluierung der Telepathologie (offline)

Die diagnostische Einordnung seltener Fehlbildungen und Auffälligkeiten eines Fetus ist selbst für erfahrene Pathologen oft problematisch. In diesen speziellen Fällen ist das Einholen einer zweiten Meinung von Experten notwendig. Das kann prinzipiell durch das Versenden der Falldaten per e-mail (offline) oder/ und durch eine Live-Video-Demonstration der Befunde (online) erfolgen (Abb. 13). In der vorliegenden Studie erfolgte die Konsultation ausschließlich offline.

Erfahrener Pathologe

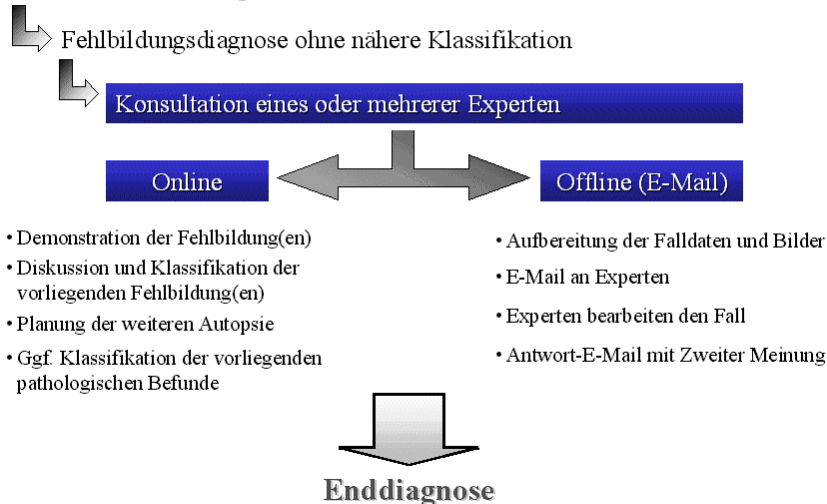


Abb. 13: Verknüpfung von online und offline bei der Lösung eines Falls zwischen erfahrener Pathologen und Experten

Die Diagnostik von Herzfehlern nimmt aufgrund der relativ großen Anzahl an obduzierten Feten mit Herzfehlern (ca. 20-30 Fälle pro Jahr) sowie des differenzierten Spektrums innerhalb der Herzfehler eine bedeutende Stellung ein (Tennstedt et al. 1999). In einzelnen Fällen komplexer Herzfehler kann es erforderlich sein, eine Video-live-Demonstration des Herzbefundes durchzuführen (Abb. 14).

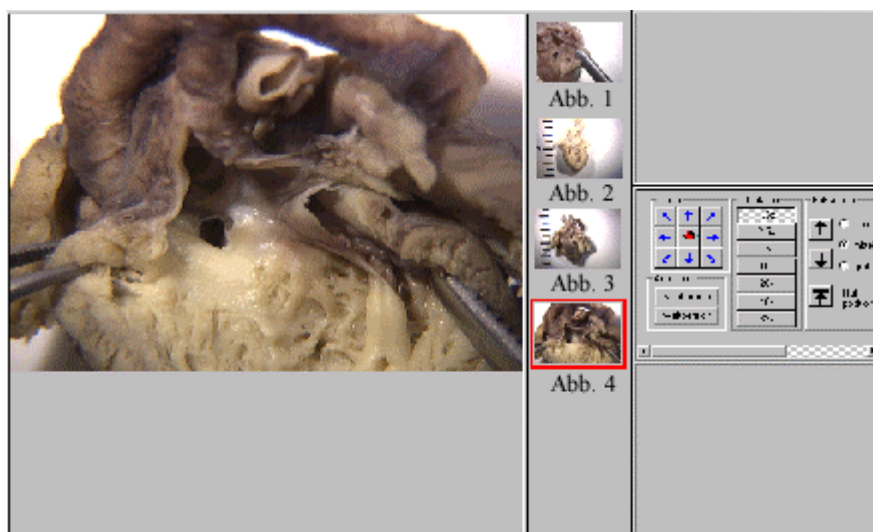


Abb. 14: Demonstration eines Herzbefundes am Stereomikroskop (Telepathologiesystem TPS)

Im Rahmen der hier präsentierten Studie über 10 Fälle mit unterschiedlichen komplexen Herzfehlern wurde allerdings ausschließlich der Einsatz der Telepathologie offline getestet. Dies geschah mit dem Ziel, zu klären, ob auf diesem Weg grundsätzlich eine Verbesserung der Diagnostik von Herzfehlern

möglich ist und welche Anforderungen an Bildqualität, Bildgröße, Bildattribute, Bildanzahl, Bildauswahl/ Befundansicht usw. zu stellen sind.

Fälle

Als Untersuchungsmaterial dienten 10 formalinfixierte Herzen mit unterschiedlichen komplexen Malformationen von 9 Feten zwischen der 21. und 24. Schwangerschaftswoche und einem 3 Tage alten Neugeborenen, die im Institut für Pathologie der Charité obduziert wurden (Tab. 13).

Tab. 13: Liste der Fälle mit Herzfehlbildungen (Herzstudie - Telepathologie)

Fall-Nr.	Herzfehlbildung	Extrakardiale Fehlbildung/ Stigmata	Chromosomale Anomalie	Schwangerschaftswoche/ Alter
1	Unterbrochener Aortenbogen („Typ B“), Ventrikelseptumdefekt	Dysmorphiezeichen, Thymusaplasie	Mikrodeletion 22q11.2	22
2	Atrioventrikularseptumdefekt (Rastelli Typ a), Atriumseptumdefekt vom Ostium-secundum-Typ (II)	Dysmorphiezeichen	47, XY,+21	23
3	Double outlet right ventricle, perimembranöser Ventrikelseptumdefekt, muskulärer Ventrikelseptumdefekt	Keine	Keine	22
4	Double outlet right ventricle, perimembranöser Ventrikelseptumdefekt	Dysmorphiezeichen	47, XY,+18	24
5	Komplette Transposition der großen Arterien, perimembranöser Ventrikelseptumdefekt	Keine	Keine	22
6	Fallotsche Tetralogie, Agenesie des Ductus arteriosus, rechter Aortenbogen, perimembranöser Ventrikelseptumdefekt	Dysmorphiezeichen, Thymusaplasie	Mikrodeletion 22q11.2	21
7	Komplette Transposition der großen Arterien, Pulmonalatresie, perimembranöser Ventrikelseptumdefekt	Dysmorphiezeichen, Lungenhypoplasie, Lippen-Kiefer-Spalte	47, XY, +13	22
8	Hypoplastischer Linksherzkomplex, Aortenatresie, Mitralstenose mit Klappendysplasie	Keine	Keine	22
9	Hypoplastischer Linksherzkomplex, Aortenatresie, Mitralstenose, linksventrikuläre Endokardfibroelastose	Keine	Keine	Lebendgeborenen 3 Tage alt
10	Aortenklappenstenose, dilatierte linker Ventrikel, linksventrikuläre Endokardfibroelastose	Keine	Keine	22

Bildaufnahme

Die Herzen lagen bereits präpariert und fixiert vor. Die pathologischen Befunde wurden als stereomikroskopische Digitalbilder aufgenommen und in ihrer Größe reduziert (JPEG-Kompression mit Photoshop, 50% Qualitätsstufe-mittlere Qualität) gespeichert. Dazu wurde das System TPS Version 1.5 benutzt (s. 3.5.2).

Wir beschränkten uns auf die Aufnahme von statischen Bildern. Dies erschwerte die Darstellung der Befunde an überwiegend kleinen Herzen, da ein räumlicher Eindruck, den dynamische Bilder

vermitteln können, in unbewegten Momentaufnahmen nur schwer erreicht wird. Bei der Darstellung der Fehlbildungen beschränkten wir uns auf die Aufnahme pathologischer Details.

Aufbau einer Fallanfrage

Anschließend erfolgte die Aufbereitung der Falldaten und Bilder in Form von PowerPoint-Präsentationen (Abb. 15 bis Abb. 17). Alle Fallanfragen wurden in einer einheitlichen Struktur erstellt, um dem Konsultationspartner die Arbeit so einfach wie möglich zu machen:

1. **Deckblatt:** mit Absender, Empfänger, Fallnummer und Fallanfrage (Abb. 15).
2. **Übersicht:** mit Falldaten im Detail, klinische Angaben, Autopsiebefunde, Arbeitsdiagnose, Herzprotokoll und Bildübersicht (Abb. 16).
3. **Bildbefunde:** mit Falldaten, Einzelbild mit Beschriftung und zusätzlichen Angaben (Maße, Befunde etc.), bildspezifische Fragestellungen, Antwortmöglichkeit für den Experten (Abb. 17).
4. **Zweite Meinung:** mit Falldaten, Formularfelder für den Experten mit Bereich für Zweite Meinung, Differentialdiagnose und eventuelle Rückfragen.
5. **Abkürzungsverzeichnis** für anatomische und pathomorphologische Termini.
6. **Tabelle mit Normmaßen** für Körpergewicht, SSW, Herzgewicht.

Diese Struktur ist ein Vorschlag, um das Einholen einer zweiten Meinung für fetale Herzfehler zu standardisieren. Wenn sich die Struktur in der Praxis bewährt, könnte sie als Standard für Telepathologiesysteme vorgeschlagen werden.

Orientierung in den Bildern

Das Herz wird zu Beginn der Bildserie in einer Übersichtsaufnahme mit Maßstab dargestellt. Anatomische Herz- und Gefäßstrukturen sowie pathologische Befunde werden mit Annotationen versehen (Abb. 17). Dafür werden international übliche Abkürzungen für anatomische und pathomorphologische Termini verwendet. Ein Vorschlag für einen derartigen Katalog wurde gerade publiziert (Tennstedt et al. 2000b)

Telepathologische Anfrage

Datum: 10.09.00	
Absender: Dr. med. Cornelia Tennstedt	Empfänger: Prof. Dr. med. M. Vogel
Institut: Universitätsklinikum der HU zu Berlin Institut für Pathologie, Charité Schumannstrasse 20/21 10098 Berlin	Adresse: Abt. Pathologie und Placentologie Campus Virchow Klinikum Augustenburger Platz 1 13359 Berlin
E-Mail: cornelia.tennstedt@charite.de	E-Mail: martin.vogel@charite.de
Telefon: 049-30-2802 2730	Telefon: 049-30-450-5601
Fax: 049-30-2802 5668	Fax: 049-30-450-56901
Fallnummer: S 687 / 99	
Fragestellung: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose des Herzfehlers • • • • • • • • • 	<p>Sehr geehrte Frau Kollegin/ Sehr geehrter Herr Kollege,</p> <p>hiermit bitte ich Sie um Ihre Meinung zu dem vorliegenden Fall. Bitte füllen Sie nur die weißen Felder auf blauem Hintergrund aus. Für Rückfragen stehe ich Ihnen gern zur Verfügung. Sie können Ihre Antwort als E-Mail oder Fax versenden.</p> <p>Mit freundlichen Grüßen Cornelia Tennstedt</p>
<p>Fallübersicht Arbeitsdiagnose Abkürzungsverzeichnis</p>	

Abb. 15: Telepathologischer Fall, Anfrage und allgemeine Falldaten

Abb. 16: Befundübersicht und Messprotokoll

Abb. 17: Befundpräsentation mit Annotation und Maßstab

Neben der eigentlichen Fallanfrage wurden Benutzerhinweise zur Handhabung der Fallpräsentationen sowie ein Fragebogen versandt. Im Fragebogen sollten Bildqualität, Verständlichkeit, Handhabung und die allgemeine Zufriedenheit mit der vorliegenden Form der Fallanfrage bewertet werden. Der zeitliche Aufwand der Erstellung einer telepathologischen Anfrage lag pro Fall durchschnittlich bei 1-2 h. Diese Zeit umfasst die Bildauswahl, die Annotation in den Bildern, die Kompression der Bilder, das Einfügen in die Powerpoint-Präsentation sowie die Eingabe der klinischen Daten und der Fallanfrage. Die Falldateien wurden als e-mail-Attach (jeweils zwei Fälle pro Woche) an 5 Experten aus 4 Ländern (Deutschland, England, Österreich und Niederlande) verschickt.

Herzfehler können mit verschiedenen Methoden seziert werden: a) nach der Anderson'schen Segmentanalyse/ modifiziert nach der Berliner Methode, b) nach einer speziellen Sektionstechnik entsprechend der Ultraschallbefunde mit Festlegung einer pathologisch-anatomischen

Vorzugsschnittebene, c) stereomikroskopisch oder d) mikroskopisch nach Einbettung und Aufarbeitung in Serienschnitten (Tennstedt et al. 2000a).

Bereits 1893 beschreibt Virchow sein Dissektionsschema des Herzens (s. Einleitung), was unter den heutigen Bedingungen in der Fetal- und Kinderpathologie aber nicht angewendet werden kann.

Nachfolgend wird auf die heute möglichen Sektionstechniken eingegangen, die es im Rahmen einer Sektionsstrategie in der Routinediagnostik gezielt zu nutzen gilt.

Sequenzanalyse nach Anderson

Die segmentale sequentielle Analyse des malformierten Herzens nach Anderson (Anderson et al. 1984) basiert auf Arbeiten von Van Praagh (1964, 1972, 1977, 1982), De la Cruz und Nadal-Ginard (1972), Kirklin et al. (1973) und Shinebourne et al. (1976) und ermöglicht die Klärung der atrioventrikulären und ventrikuloarteriellen Verbindungen und der Lagebeziehungen der einzelnen Anteile zueinander. Die Grundlage der vollständigen Definition einer kardiovaskulären Fehlbildung ist dabei die pathologisch-anatomische Identifizierung der einzelnen Segmente des Herzens, d.h. der **Vorhöfe, Ventrikel** und der **systemarteriellen großen Gefäße (konotrunkal)** und ihrer Relationen zueinander.

Zuvor haben Pernkopf und Wirtinger (1933) den geraden Herzschauch in 5 einzelne Abschnitte unterteilt: 1. Sinus venosus, 2. Atrium commune, 3. Ventriculus communis, 4. Bulbus cordis und 5. Truncus arteriosus. Die Ansicht einer Trennung von Bulbo-Truncus von Pernkopf und Wirtinger wurde später nicht anerkannt. Untersuchungen von Doerr (1955) zeigten, dass der Bulbus und Truncus als eine Einheit betrachtet werden müssen.

Diese Segmente sind durch anatomische Merkmale, sowohl am gesunden, als auch am malformierten Herzen charakterisiert. Die morphologische Darstellung des Herzens erfolgt unter der Berücksichtigung dieser segmentalen Gliederung und ihrer Verbindungen, wobei die Verbindungen (Konnektionen) ebenfalls strukturiert sind.

Modifikation nach der Berliner Methode

Zwei Modifikationen charakterisieren die Berliner Methode.

- Erstens erfolgt die Darstellung der Herzfehlbildung konsequent in Richtung des Blutstromes, wobei die Beschreibung der einzelnen Bestandteile und ihrer Varianten nach der Anderson'schen Segmentanalyse durchgeführt wird, so dass beispielsweise das ventrikuläre Segment zweimal beschrieben wird, einmal das rechte und einmal das linke.
- Zweitens wird zusätzlich ein venöses Segment (Vena cava superior und inferior sowie Venae pulmonales) eingeführt.

Spezielle Sektionstechnik nach Ultraschallbefunden

Diese Methode basiert auf klinisch festgelegten vereinfachten Schnittebenen zur Sonoanatomie des Herzens im pränatalen Ultraschall nach Chaoui (Chaoui et al. 1991a). Hierbei werden Aussagen zur Morphologie und Hämodynamik des Herzens gemacht. Herzlänge, Herzgröße, Vierkammerblick und große Gefäße können beurteilt werden. Es existieren insgesamt acht Schnittebenen, wobei sich pathologische Herzbefunde anhand von drei Schnittebenen (Vierkammerebene, Abgang der Aorta und des Truncus pulmonalis) im wesentlichen diagnostizieren lassen, so dass die restlichen fünf Schnittebenen (Querschnitte der großen Gefäße, Tangentialschnitte durch Aortenbogen, Isthmus aortae und Pulmonalisstamm, Aortenbogen, linksventrikulärer und rechtsventrikulärer Einfluss- und Ausflusstrakt) der Ergänzung und Bestätigung der erhobenen Befunde dienen.

Nach Festlegung einer pathologisch-anatomischen Vorzugsschnittebene, kann das Herz so präpariert werden, dass ein pathologisch-anatomisches Korrelat nur zu einer der Ultraschallschnittebene erstellt werden kann.

Stereomikroskopische Sektion

Die stereomikroskopische Sektion sollte bei sehr kleinen Herzen (bis zur ca. 18. SSW) erfolgen. Das Herz kann entsprechend der Sequenzanalyse nach Anderson oder modifiziert nach der Berliner Methode sezziert werden. Hierzu ist ein entsprechend „Mikrochirurgisches“ Instrumentarium für die Präparation notwendig. Folgendes Vorgehen kann empfohlen werden: Zu Beginn der Sektion sollte das Blut aus dem Herzen mit kaltem Wasser gespült werden. Anschließend kann das Herz mit Jores-Lösung I (Herbeta-Arzneimittel) für die Präparation und Asservierung fixiert werden. Sehr kleine

Herzen von Embryonen und Feten (Länge von 3,5-6 mm) lassen sich gut schwimmend in Alkohol sezieren (Coerdet et al. 1988).

Mikroskopische Sektion

Die mikroskopische Sektion nach Einbettung und Aufarbeitung in Serienschritten ist eine Methode, die in speziellen Fällen bei sehr kleinen Herzen (Herzlänge unter 10 mm, bis ca. 14. SSW), für die Diagnostik angewendet werden kann.

Das betrifft besonders solche Herzen mit pathologischen Befunden, die makroskopisch nicht mehr diagnostiziert werden können (z.B. die Darstellung intramyokardialer Veränderungen). Ein mögliches Vorgehen ist z.B. das vollständige Einbetten des formalinfixierten Herzens mit Aufarbeitung in Serienschritten (ca. 200-600, abhängig von der jeweiligen pränatalen Diagnose/ Verdachtsdiagnose) von der Spitze zur Basis (Abb. 18). Dieses Prinzip lehnt sich ursprünglich an alte Methoden der Embryologen, die Embryone anhand von Serienschritten untersuchten.

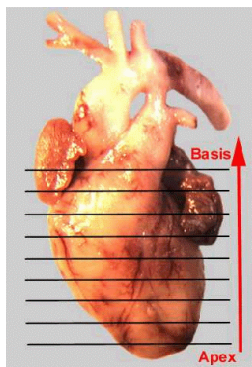


Abb. 18: Schema zur mikroskopischen Sektionstechnik nach Einbettung und Aufarbeitung in Serienschritten bei intramyokardialen Befunden sehr kleiner Herzen ($\alpha < 10$ mm)

4. Ergebnisse

4.1. Darstellung der veränderten klinischen Forderungen an die Autopsie

4.1.1. Pränatale Diagnostik und Genetik

Um den Rahmen der Veränderungen zu verdeutlichen werden zunächst Zahlen aus der Charité Berlin (Campus Charité Mitte) angegeben, die dankenswerterweise von Herrn Prof. Bollmann, Funktionsbereich „Pränatale Diagnostik und Therapie“, und Frau Prof. Körner, „Institut für Medizinische Genetik“, zur Verfügung gestellt wurden.

Pränatale Diagnostik

In den letzten Jahren war ein Anstieg der Anzahl der pränatal-sonographisch untersuchten Patientinnen, der durchgeführten Ultraschalluntersuchungen und der invasiven Eingriffe zu verzeichnen (Tab. 14).

Tab. 14: Pränatale Untersuchungen und invasive Eingriffe im Funktionsbereich „Pränatale Diagnostik und Therapie“ der Charité, Campus Charité Mitte, 1995 bis 2000

Untersuchungen/ invasive Eingriffe		1995	1996	1997	1998	1999	2000
Anzahl der Patientinnen		3623	3911	4020	4226	4125	4394
Ultraschalluntersuchungen		8718	10.000	11.000	13.000	12.375	9873
Invasive Eingriffe	Total	1322	1450	1609	1633	1556	k.A.
	Amniozentese	660	821	900	1061	1034	918
	Chordozentese	443	415	460	341	326	227
	Chorionzottenbiopsie	83	126	114	100	97	125
	Fruchtwasserauffüllungen	43	21	46	11	7	12
	Punktion von Körperhöhlen	41	41	36	46	17	k.A.
	Intrauterine Transfusionen	29	11	28	25	27	14
	Kardiozentese	6	4	4	k.A.	3	22

Infolgedessen erhöhte sich die Zahl der Feten, bei denen sehr differenzierte und komplexe Befunde detailliert und zunehmend in früheren Schwangerschaftswochen beschrieben wurden. Demzufolge wird zunehmend eine sorgfältige Abklärung aller pränatalen Befunde gefordert (s.1.2).

Genetik

Bei etwa einem Drittel der Schwangeren, die im Funktionsbereich „Pränatale Diagnostik und Therapie“ der Charité, untersucht werden, wurde ein pränataler invasiver Eingriff mit dem Ziel einer zytogenetischen Untersuchung des entnommenen Materials durchgeführt. Indikation für invasive Eingriffe sind seit 1989 zunehmend mehr sonographisch diagnostizierte Fehlbildungen und pathologische Befunde der Feten, welche auf eine deutliche Verbesserung der Qualität des pränatalen Ultraschalls zurückzuführen sind. In dem Zeitraum davor stand die Altersindikation im Vordergrund.

Die zytogenetischen Untersuchungen wurden zu einem großen Teil am Institut für Medizinische Genetik der Charité durchgeführt. Einen Überblick über die Anzahl der zytogenetischen Untersuchungen an pränatal entnommenem Material von 1995 bis 2000 spiegelt die Tab. 15 wieder.

Tab. 15: Prä- und postnatal durchgeführte zytogenetische Untersuchungen im Institut für Medizinische Genetik der Charité (Campus Charité Mitte) von 1995 bis 2000

Zytogenetischen Untersuchungen		1995	1996	1997	1998	1999	2000
Pränatal	Fruchtwasser	771	802	746	957	870	883
	Fetalblut	342	347	349	318	277	221
	Chorionzotten	71	114	99	109	103	125
	<i>Total</i>	<i>1184</i>	<i>1263</i>	<i>1194</i>	<i>1384</i>	<i>1250</i>	<i>1229</i>
Postnatal	Lymphozyten	515	624	411	437	312	309
	Explantate (fetales Material)			42	56	68	62
Total		1699	1887	1647	1877	1630	1600

4.1.2. Alter der Feten zum Zeitpunkt der Autopsie

Anhand der retrospektiven Studie zum Schwangerschaftsalter der Feten bei der Autopsie (s. 3.1) konnte gezeigt werden, dass sich der durchschnittliche Zeitpunkt der Beendigung der Schwangerschaften seit 1993 signifikant in frühere Wochen der Schwangerschaft verlagert hat (Abb. 19).

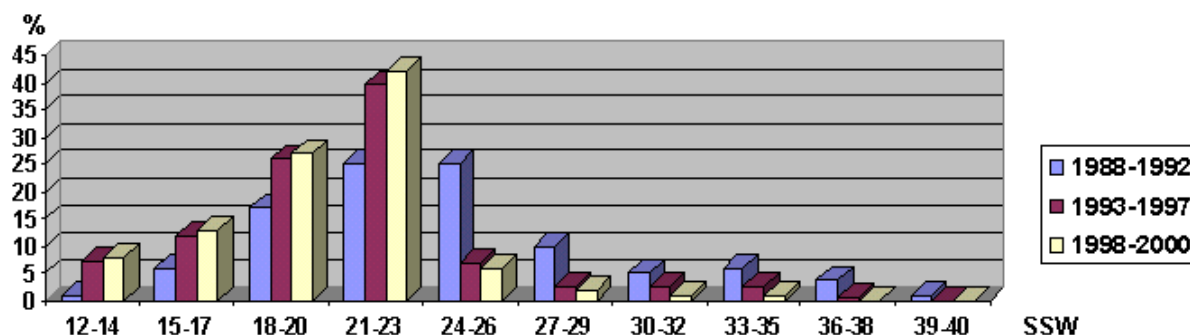


Abb. 19: Verteilung der Feten in den Schwangerschaftswochen zum Obduktionszeitpunkt innerhalb der drei Zeiträume

Eine Autopsie wurde bei Feten vor Vollendung der 20. Schwangerschaftswoche in 24% der Fälle im Zeitraum A (1988-1992, n = 89), in 45% im Zeitraum B (1993-1997, n = 186) und in 48% im Zeitraum C (1998-2000, n = 157) durchgeführt. Der Anteil der Feten vor Vollendung der 20. Schwangerschaftswoche lag im Zeitraum B (1993-1997) und C (1998-2000) damit signifikant höher ($p < 0.0001$) als im Zeitraum A.

Organfehlbildungen, die in zahlreichen Autopsiefällen mehrere Organsysteme betrafen, lagen in folgender Häufigkeit vor: Fehlbildungen des zentralen Nervensystems (30%), des kardiovaskulären Systems (21%), des Urogenitaltraktes (14%), des Skelettsystems (9%) des Gastrointestinaltraktes (8%) und des Respirationstraktes (8%), (Tab. 16). In 63 Fällen kam es aufgrund von Veränderungen der Plazenta zur Beendigung der Schwangerschaft (z.B. Fetofetales Transfusionssyndrom, kurze Nabelschnur-Sequenz). In 79 Fällen wurden „weitere Befunde“ oder chromosomale Aberrationen ohne Nachweis von pathomorphologischen Befunden des Fetus diagnostiziert.

Tab. 16: Häufigkeit von Fehlbildungen (n) der untersuchten Organsysteme innerhalb der drei Zeiträume: Zeitraum A (1988-1992, 370 Autopsiefälle); Zeitraum B (1993-1997, 413 Autopsiefälle) und Zeitraum C (1998-2000, 328 Autopsiefälle)

Organsystem			Zeitraum A (1988-92)		Zeitraum B (1993-97)		Zeitraum C (1998-2000)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Zentrales Nervensystem	419	30	168	41	159	27	92	23
Kardiovaskuläres System	299	21	66	16	135	23	98	25
Urogenitaltrakt	201	14	62	15	88	15	51	13
Skelettsystem	127	9	33	8	53	9	41	10
Gastrointestinaltrakt	116	8	29	7	53	9	34	9
Respirationstrakt	90	8	16	4	41	7	33	8
Plazenta	63	4	16	4	24	4	23	6
Weitere	79	6	20	5	35	6	24	6
Total	1394	100	410	100	588	100	396	100

4.2. Vergleich pränataler und autoptischer Diagnostik

Von insgesamt 105 ausgewerteten Autopsiefällen aus dem Jahre 2000 wurden 338 pränatale Diagnosen und 47 pränatale Verdachtsdiagnosen mit den Autopsiediagnosen verglichen (Tab. 17). Dabei zeigte sich, dass in 36% identische pränatale und autoptische Diagnosen und in 19% der pränatalen Diagnosen zusätzliche autoptische Befunde (Diagnosen) vorlagen. Der Anteil an pränatal-sonographisch falsch-negativen Diagnosen betrug 22% und an falsch-positiven Diagnosen hingegen 12%. 11% der pränatal-sonographisch erhobenen Diagnosen konnten autoptisch nicht mehr verifiziert werden.

Bei 5 Fällen war die pränatale Diagnostik wegen positiver zytogenetischer Befunde bzw. bereits pränatal diagnostizierter multipler Fehlbildungen inkomplett. In diesen Fällen wurden die autoptischen Diagnosen der pränatal nicht untersuchten Organe nicht ausgewertet.

Tab. 17: Ergebnis des Vergleichs autoptischer Diagnosen mit pränatalen Diagnosen und Verdachtsdiagnosen

Ergebnis des Vergleichs	Anzahl der pränatalen und autoptischen Diagnosen (%)	Anzahl der pränatalen Verdachtsdiagnosen und autoptischen Diagnosen (%)
Identisch (id)	121 (36%)	18 (26%)
Zusätzliche Diagnosen (idz)	64 (19%)	10 (21%)
Falsch-positiv (f-p)	42 (12%)	14 (30%)
Falsch-negativ (f-n)	75 (22%)	1 (2%)
Nicht verifizierbar (nv)	36 (11%)	4 (9%)
Total	338 (100%)	47 (100%)

Zieht man von den insgesamt betrachteten 338 pränatalen und autoptischen Diagnosen die 121

identischen Diagnosen ab, so erhält man 217 divergente Diagnosen. In Analogie ergeben sich bei den 47 pränatalen Verdachtsdiagnosen durch Abzug der identischen 18 pränatalen Verdachtsdiagnosen und autoptischen Diagnosen 29 divergente Verdachtsdiagnosen und autoptische Diagnosen. Für diese wurden die Fehlerursachen entsprechend der in Material und Methode definierten Kategorien (s. 3.3) ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass bei dem überwiegenden Anteil der zusätzlichen, falsch-positiven und falsch-negativen pränatalen Diagnosen die Ursachen auf physikalisch bedingte Grenzen der Erkennbarkeit bzw. Probleme der prinzipiellen Sichtbarkeit zurückzuführen sind (Tab. 18). Im Gegensatz dazu waren die Fehlerursachen der autoptisch nicht verifizierbaren pränatalen Diagnosen hauptsächlich ablauf- bzw. lagerungsbedingt (Kategorien III.3, III.4).

Tab. 18: Ergebnis des Vergleichs der pränataler und autoptischer Diagnosen (in Klammern pränatale Verdachtsdiagnosen) in Anhängigkeit von den Fehlerursachenkategorien

Fehlerursachen		Ergebnis des Vergleichs (in Klammern Verdachtsdiagnosen)				
Kategorie	Kurzbezeichnung	idz	f-p	f-n	nv	Σ
I.1	Fachspezifische Befunddefinitionen	1	6			7
II.2	Erkennbarkeitsgrenzen	45 (8)	23 (11)	46 (1)		114 (20)
III.2	SSW-abhängige Befunddarstellbarkeit	11	9 (2)	18		38 (2)
III.3	Form der Schwangerschaftsbeendigung				8	8
III.4	Zeit- und lagerungsbedingte Folgen				28 (4)	28 (4)
IV.1	Maternale Adipositas	7 (2)	3 (1)	8		18 (3)
IV.2	Fetaler Fruchtwassermangel		1	3		4
Total		64 (10)	42 (14)	75 (1)	36 (4)	217 (29)

Für den Vergleich im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Studie (Tab. 17 und Tab. 18) mußte ein Teil der Fehlerursachen (Kategorien I.2-I.4, II.1, II.3, III.1, IV.3-IV.4, V.2-V.3) nicht herangezogen werden. Bei einigen Faktoren handelt es sich um allgemeine fachspezifische und technische Aussagen (I.2-I.4 und II.1, s. 3.3). Qualität und Einstellung der eingesetzten Technik waren optimal (II.3; s. Tab. 6). Die Zeitdifferenz zwischen prä- und postmortalen Untersuchung war fast zu vernachlässigen (III.1, s.3.3), da nach Stellen der Abbruchdiagnose der induzierte Abort meist bereits nach wenigen Tagen erfolgte. Die ungünstige Lage des Fetus spielte für das Stellen der Abbruchdiagnose keine Rolle, da so lange geschallt wurde, bis die Befunde sichtbar waren (IV.4). Die Vertrautheit mit dem technischen System wurde vorausgesetzt (V.2, V.3). Feten mit intrauteriner Wachstumsretardierung wurden in der Studie nicht verglichen (IV.3; s. 3.3 Ausschlusskriterien).

Die häufigsten falsch-negativen Diagnosen betrafen das Urogenitalsystem, das Skelettsystem und das respiratorische System (Tab. 19). Dabei ist festzustellen, dass die pränatal-sonographische Diagnostik einer Lungenhypoplasie generell und insbesondere in sehr frühen Schwangerschaftswochen noch ausgesprochen problematisch ist (Achrion et al. 1998, Chaoui et al. 1999).

Tab. 19: Anzahl der falsch-negativen pränatalen Diagnosen und ihre Fehlerursachen

Organsystem	Autopsiediagnosen	Zahl	Fehlerursachen Kurzbezeichnung (Kategorie)
Zentrales Nervensystem	Mikrophthalmie	3	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2), SSW-abh. Befunddarstellbarkeit (III.2)
	Mikrozephalus	2	SSW-abh. Befunddarstellbarkeit (III.2), fetaler FW-Mangel (IV.2)
	Dolichocephalus	1	SSW-abh. Befunddarstellbarkeit (III.2)
	Anophthalmie	1	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
Kardiovaskuläres System	Ventrikelseptumdefekt	3	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2), maternale Adipositas (IV.1)
	A. lusoria	1	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
	Ductus arteriosus-Agenesie	1	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
	Mitralklappenhypoplasie	1	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
	Aortenisthmusstenose	1	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
Respirator. System	Lungenhypoplasie	9	Erkennbarkeitsgrenze (II.2), maternale Adipositas (IV.1)
Gastrointestinales System	Analatresie	2	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
	Dünndarmatresie	1	maternale Adipositas (IV.1)
	Zystische Pankreasdysplasie	1	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
	Ösophagusatresie	1	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
Urogenitalsystem	Hufeisenniere,	4	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
	Nierenagenesie/ hypoplasie	2/2	fetaler FW-Mangel (IV.2)/ Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
	Beckenniere/ Doppelnieren, Harnblasenhypoplasie,	2/1	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
	Urethrahypoplasie/ -agenesie	2	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
		2/2	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
	Multizyst. Nierendysplasie	1	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
	Hydronephrose,	1	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
	Ureterhypoplasie	1	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
	Uterushypoplasie	1	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
	Agenesie äußeres Genitale	1	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
Skelettsystem	Hypoplasie untere Extremität	4	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2), SSW-abh. Befunddarstellbarkeit (III.2)
	Skoliose/ Brachydactylie	2/2	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
	Clavicula-/ Ulnahypoplasie	1/1	SSW-abhängige Befunddarstellbarkeit (III.2)
	Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte	1	Erkennbarkeitsgrenze (II.2)
	Postaxiale Hexadactylie	1	Erkennbarkeitsgrenze (II.2)
	Beckenfehlbildung/ Klumpfuß	1/1	Erkennbarkeitsgrenze (II.2)/ fetaler FW-Mangel (IV.2)
	Syndactylie/ Kamptodactylie	1/1	Erkennbarkeitsgrenze (II.2)
		1	fetaler Fruchtwassermangel (IV.2)
	Aplasie 12. Rippe		
weitere	Gaumenspalte,	4	Erkennbarkeitsgrenze (II.2)
	Thymushypoplasie,	2	Erkennbarkeitsgrenze (II.2)
	Zwerchfelldefekt,	1	SSW-abh. Befunddarstellbarkeit (III.2)
	Situs inversus totalis	1	Erkennbarkeitsgrenze (II.2)
Total		N=75	

Abkürzungen: FW-Fruchtwasser, SSW-Schwangerschaftswoche

Die häufigsten falsch-positiven Diagnosen waren im Bereich des kardiovaskulären Systems, des Urogenitalsystems und des zentralen Nervensystems nachzuweisen (Tab. 20). Im Bereich des kardiovaskulären Systems handelt es sich dabei in erster Linie um Herzscheidewanddefekte von Feten aus sehr frühen Schwangerschaftswochen (13.-19. Schwangerschaftswoche) bei eingeschränkter Diagnostik aufgrund physikalisch bedingter Grenzen bei der prinzipiellen Sichtbarkeit. Die letzten sonographischen Diagnosen erfolgten durchschnittlich 4-5 Tage vor dem Zeitpunkt der Schwangerschaftsbeendigung. Die Autopsie wurde durchschnittlich 2-3 Tage später durchgeführt.

Tab. 20: Anzahl der falsch-positiven pränatalen Diagnosen und ihre Fehlerursachen

Organsystem	Pränatale Diagnosen	Zahl	Fehlerursachen Kurzbezeichnung (Kategorie)
Zentrales Nervensystem	Kleinhirnwurmagenesie	2	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
	Holoprosenzephalie	1	SSW-abh. Befunddarstellbarkeit (III.2)
	Enzephalozele	1	SSW-abh. Befunddarstellbarkeit (III.2)
	Inienzephalus	1	SSW-abh. Befunddarstellbarkeit (III.2)
Kardiovaskuläres System	VSD	9	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2), III.2, IV.1
	AVSD	2	SSW-abh. Befunddarstellbarkeit (III.2)
	Rechter Aortenbogen	1	Maternale Adipositas (IV.1)
	TAC	1	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
	DORV	1	SSW-abh. Befunddarstellbarkeit (III.2)
Respiratorisches System	Lungenhypoplasie	4	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
Gastrointestinales System	Darmduplikatur	1	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
Urogenitalsystem	Polyzyst. Nierendysplasie	3	Fachspezifische Befunddefinition (I.1)
	Nierenagenesie	2	Fetaler Fruchtwassermangel (IV.2), II.2
	Multizyst. Nierendysplasie	1	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
	Nierenhypoplasie	1	Fetaler FW-Mangel (IV.2)
Skelettsystem	Klumpfuß	2	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
	Lordose LWS	1	SSW-abh. Befunddarstellbarkeit (III.2)
Plazenta	Blasenmole	3	Fachspezifische Befunddefinition (I.1)
weitere	Thymushypoplasie	2	Erkennbarkeitsgrenzen (II.2)
	Mesenterialzyste	2	SSW-abh. Befunddarstellbarkeit (III.2)
	Thymusaplasie	1	SSW-abh. Befunddarstellbarkeit (III.2)
Total		N=42	

Abkürzungen: FW-Fruchtwasser, SSW-Schwangerschaftswoche

Die häufigsten pränatal-sonographischen Diagnosen, die pathologisch-anatomisch nicht mehr verifizierbar waren, betrafen vor allem das zentrale Nervensystem, wobei dies am häufigsten auf zeit- und lagerungsbedingte Faktoren zurückzuführen war.

An einem Fallbeispiel eines Fetus mit reno-hepato-pankreatischer Dysplasie und Situs inversus totalis soll gezeigt werden, wie relevant die Autopsie zur Diagnostik komplexer Fehlbildungsmuster sein kann (Tab. 21).

Tab. 21: Pränatal-sonographische und pathologisch-anatomische Diagnosen eines Fetus aus der 21. Schwangerschaftswoche, Z.n. vorzeitiger Schwangerschaftsbeendigung

Pränatal-sonographische Diagnosen (in Klammern Verdachtsdiagnosen)	Autoptische Diagnosen	Ergebnis des Vergleichs	Fehlerursachen Kurzbezeichnung (Kategorie)
(Zystische Nierendysplasie beidseits)	Diffuse multizystische Nierendysplasie beidseits	Identisch	
(Lungenhypoplasie)	Sekundäre Lungenhypoplasie	Identisch	
(Mitralklappendysplasie)	Mitralklappendysplasie	Identisch	
Kritische Aortenklappenstenose	Aortenklappenstenose	Identisch	
	Beginnende Endokardfibroelastose	Falsch-negativ	Erkennbarkeitsgrenze (II.2)
	Situs inversus totalis	Falsch-negativ	Erkennbarkeitsgrenze (II.2)
	Dextropositio cordis	Falsch-negativ	Erkennbarkeitsgrenze (II.2)
	Zystische Pankreasdysplasie, Gallengangmikrozysten, Portalfeldfibrose	Falsch-negativ	Erkennbarkeitsgrenze (II.2)
	Zweigelappte Milz	Falsch-negativ	Erkennbarkeitsgrenze (II.2)
	Reno-hepato-pankreatische Dysplasie/ Ivemark-Syndrom		

Trotz hochspezialisierter pränatal-sonographischer Technik mit der Diagnostik multipler und detaillierter Fehlbildungen, kann es in Einzelfällen problematisch sein, spezielle Fehlbildungen zu erkennen, z.B. einen Situs inversus totalis (Abb. 20a-d).



Abb. 20 a



Abb. 20 b



Abb. 20 c

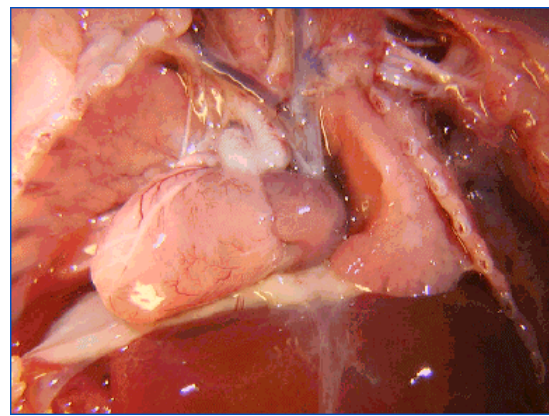


Abb. 20 d

Abb. 20: Vergleich pränatal-sonographischer und autoptischer Befunde, 21. SSW.

a: Pränatal-sonographischer Befund einer multizystischen Nierendysplasie beidseits, B-Bild.

b: Autoptische Bestätigung der multizystischen Nierendysplasie beidseits.

c: Thoraxsitus, Ansicht von kaudal, pränatal-sonographisch vermutete Sinistropositio cordis mit links liegender Aorta descendens, B-Bild.

d: Thorakaler Situs bei Situs inversus totalis mit Dextropositio cordis und rechtem Aortenbogen.

4.3. Aktueller Stand der Standardisierung von Autopsieprotokollen

4.3.1. Internationale Richtlinien

In den internationalen Richtlinien wird übereinstimmend darauf hingewiesen, dass die Autopsie von Feten bzw. perinatalen Todesfällen sowohl der Qualitätskontrolle der pränatalen Diagnostik bzw. Klinik dient als auch für eine genaue Fehlbildungsanalyse eine Voraussetzung darstellt. Zur adäquaten Wahl der Autopsietechnik finden sich in den internationalen Richtlinien der letzten Jahre Angaben (Tab. 22).

Tab. 22: Einschätzung der internationalen Richtlinien anhand der Kriterien des modernen Anforderungsspektrums an die Autopsie von Feten

Kriterien des Anforderungsspektrums		Royal College of Pathologists (1993)	National Advisory Board for CESDI (1993)	SPP-Vorschlag (1994)	Valdés-Dapena/Kalousek/Huff (1997)	Kalousek / Wilson (1998)	Sheaff / Hopster (2001)
A	Adäquate Wahl der Autopsietechnik	*	*	*	+	+	+
B	Qualitätskontrolle der pränatalen Diagnostik	+	+	+	+	+	+
C	Systematische Fehlbildungsanalyse	+	+	+	+	+	+
D	Korrespondierende Befunddarstellung (pränatal-postmortal)	*	*	*	*	*	*
E	Elektronische Befund- und Bilddokumentation	+	+	+	*	*	+
F	Einheitliche Nomenklatur der Diagnosen	+	+	+	+	+	+
G	Materialasservierung	*	*	*	*	*	*

Abkürzungen: CESDI-Confidential Enquiry into Stillbirths and Deaths in Infancy, SPP- Society of Pediatric Pathology

+ berücksichtigt, * keine Angaben

Detaillierte Angaben zu Geräten und Instrumenten am Autopsiearbeitsplatz werden von Valdés-Dapena, Kalousek und Huff (1997) gemacht. Auf das Problem der korrespondierenden Befunddarstellung (pränatal-postmortal) weist explizit nur das Royal College of Pathologists (1993) hin. Über die Möglichkeit einer elektronischen Befund- und Bilddokumentation finden sich nur in den Richtlinien der Society of Pediatric Pathology (1994) Angaben. Die einheitliche Nomenklatur der Diagnosen wird in allen angegebenen internationalen Richtlinien diskutiert. In den Richtlinien finden sich genaue Angaben zur Asservierung von Organmaterial im Rahmen der Routine- und erweiterten Diagnostik. Spezielle Hinweise für eine langfristige und systematische Materialasservierung für spätere molekularzytogenetische Untersuchungen liegen nicht vor.

Nach den Richtlinien des Royal College of Pathologists (1993) sollte der Autopsiebericht als einfacher Standard in einem befundabhängigen flexiblen Format vorliegen und in elektronischer Form erstellt werden, falls das in dem entsprechenden Institut für Pathologie technisch möglich ist. Neben einer Qualitätskontrolle der pränatalen Diagnostik und einer systematischen Fehlbildungsanalyse, sollte eine einheitliche Nomenklatur der Hauptbefunde zur Kodierung erfolgen. Auf die Bedeutung der Zeitdauer der Erstellung des Autopsieberichtes wird detailliert hingewiesen. So sollte bereits nach 48 Stunden ein Erstbefund, nach 2-3 Wochen der Abschlussbericht und nach 4-6 Wochen einschließlich des neuropathologischen Befundes vorliegen.

Das von der Society of Pediatric Pathology (1994) vorgeschlagene Modell eines perinatalen Autopsieprotokolls beinhaltet Vorschläge zur einheitlichen Durchführung von Autopsien von Feten und perinatalen Todesfällen. Ziel dieses Vorschlages ist, mit Hilfe eines Standardformates und unter Anwendung einer für die Kinderpathologie anerkannten Sektionsmethode (z.B. "Perinatal autopsy manual" von Valdés-Dapena und Huff, 1983) eine systematische Abklärung aller relevanten Befunde und deren Dokumentation, auch ausserhalb des Rahmens der Routine für Klinik, Lehre und Forschung.

Auf die Einbeziehung der genetischen Befunde, des postmortalen Radiogramms und des Plazentabefundes in den Autopsiebericht, weisen Valdés-Dapena, Kalousek und Huff (1997) hin.

Kalousek und Wilson (1998) weist besonders auf die Bedeutung der Pränatalbefunde unter Einbeziehung der Familienanamnese, mütterlicher Erkrankungen, spezieller Erkrankungen während der Schwangerschaft und der Laborparameter für die Autopsie hin. Weiterhin sollte der Zuschnitt der Plazenta und die Obduktion des Fetus am unfixierten Material wegen zytogenetischer, mikrobiologischer und biochemischer Untersuchungen erfolgen. Außerdem sollte der Transportweg des Materials unter Einhaltung der Kühlkette von kurzer Zeitdauer sein.

Shaff und Hopster (2001) gliedern in ihrem Handbuch über die postmortale Technik die Autopsie in Planung (einschließlich Anamnese der Patientin), Durchführung, Diskussion der postmortalen Befunde einschließlich des Plazentabefundes und Abschluss der Autopsie. Ein spezielles Vorgehen bei der Autopsie entsprechend dem Erhaltungszustand, dem Alter und der möglich vorliegenden Fehlbildungen des Fetus bzw. Totgeborenen wird anhand eines Entscheidungsschemas vorgeschlagen. Bei Feten mit einem Körpergewicht < 25 g wird eine longitudinale Sektionsmethode empfohlen.

Generell wird in den internationalen Richtlinien für die Autopsie von Feten bzw. perinatalen Todesfällen darauf hingewiesen, dass die Autopsien von einem erfahrenen Kinderpathologen, einem Pathologen mit Kompetenz auf dem Gebiet der Kinderpathologie oder unter Anleitung eines solchen Kollegen durchgeführt werden sollten.

4.3.2. Autopsieprotokolle deutscher Universitätsinstitute

Die Autopsieprotokolle weisen erhebliche Unterschiede hinsichtlich ihrer Form und Ausführlichkeit auf. Die Kriterien „Adäquate Wahl der Autopsietechnik“ (A) und „Materialasservierung“ (G) wurden nicht ausgewertet (s. 3.2).

Qualitätskontrolle der pränatalen Diagnostik (B)

Die Kenntnis bzw. Integration klinischer Befunde hat erhebliche Bedeutung für die gezielte, klinisch relevante Obduktion und Darstellung der postmortalen Befunde.

Es fanden sich 7 Protokolle ohne klinische Angaben, 6 Protokolle mit Angabe der klinischen Diagnose und 8 Protokolle mit ausführlichen klinischen Informationen (Anamnese, detaillierte Befunde).

Darüber hinaus wurden in erster Linie anamnestische Angaben zum Schwangerschaftsverlauf und zu Vorerkrankungen der Mutter dargestellt.

Systematische Fehlbildungsanalyse (C)

Durch die Autopsie wird geklärt, ob eine Fehlbildung isoliert vorliegt oder ein Teilsymptom multipler

Fehlbildungen ist.

Die Einordnung pathologischer Autopsiebefunde im Rahmen der fetalen Entwicklung hat für die pränatale Diagnostik und Differentialdiagnostik insofern Bedeutung, als somit pränatale Diagnosen bzw. Differentialdiagnosen retrospektiv neu eingeordnet werden können.

Eine mögliche Form der Darstellung dieses Zusammenhangs fand sich nur in einem Autopsieprotokollmuster. Hier wurden die klinisch-pathologischen den morphologischen Korrelaten zugeordnet.

Korrespondierende Befunddarstellung (D)

Wie bereits dargelegt wurde, ist für die klinische Relevanz der fetalpathologischen Dokumentation die Gegenüberstellung der interdisziplinären Befunde wichtig. In den meisten der untersuchten Protokolle ist die Gegenüberstellung von Befunden schon aufgrund ungenügender klinischer und anamnestischer Angaben nicht möglich.

Lediglich anhand pränataler Diagnosen, die in 14 Protokollen dokumentiert wurden, d.h. in 2/3 aller ausgewerteten Protokolle ist ein Vergleich mit den Befunden der Autopsie möglich (und in 3 Protokollen realisiert).

Eine solche Gegenüberstellung wird an einem Fallbeispiel des eigenen Untersuchungsmaterials veranschaulicht (s. 4.2, Abb. 20). Dabei ist anzumerken, dass die pathologischen Diagnosen neben der Bestätigung oder Nichtbestätigung der klinischen Diagnosen in vielen Fällen eine Präzisierung dieser Befunde darstellen, die für die sonographische Feindiagnostik und Aussage bei der Elternberatung von erheblicher Bedeutung sein können.

Neben dem Befund- und Diagnosenvergleich sind insbesondere fetale Maße und Gewichte durch die Fetalautopsie objektivierbar. Folgende interdisziplinär erhobenen biometrischen Werte sind vergleichbar (Anzahl dokumentierter Vergleiche in der Klammer):

- Autopsie vs. pränatale Sonographie: Körper- und Organmaße sowie Körper- und Organgewichte (in 3 Protokollen),
- Autopsie vs. postmortale Radiographie: Knochen- und Weichteilmaße (in keinem Fall),
- altersentsprechende Referenzwerte für Maße und Gewichte des Fetus (in 7 Protokollen) .

Eine vergleichende Darstellung pränataler und postmortaler Messwerte ist in keinem der ausgewerteten Protokolle realisiert wurden. Es wurden keine pränatal erhobenen Maßzahlen in die Autopsiedokumentation aufgenommen. Der Vergleich mit altersentsprechenden Normwerten erfolgte nur in drei Protokollen.

Elektronische Befund- und Bilddokumentation (E)

In nur einem Fall wurde eine Datenbank zur **Autopsiebefunddokumentation** verwendet (Charité, Berlin). In den meisten Fällen (Tab. 23) wird die Struktur durch die Verwendung von Befunderfassungsbögen vorgegeben.

Tab. 23: Art und Weise der Befunderfassung

Art der Befunderfassung	Anzahl der Protokolle
Verwendung von Befunderfassungsbögen	14
Verwendung von Datenbanken	1
Keine Textvorgaben, aber einheitliche Strukturierung	6

Die **Bilddokumentation** erfolgte in den Protokollen fast ausschließlich in Form von Fotografien makroskopischer Befunde. Fetogramme und Karyogramme wurden in keinem Autopsieprotokoll aufgenommen. Es fanden sich jedoch in 4 Fällen Angaben über die Anfertigung entsprechender Befunde. Mikroskopische Bilder fanden sich ebenfalls in keinem Protokoll.

Hinsichtlich der Integration von Bildern konnte folgendes festgestellt werden:

- In 3 Protokollen wurden Bilder im textlichen Kontext dargestellt.
- In der Mehrzahl (12 Protokolle) wurden die Bilder im Anhang abgelegt.
- 6 Protokolle enthalten keine Bilder. Diese wurden ggf. gesondert archiviert.

Historisch bedingt werden Autopsiebilder bevorzugt im Anhang dokumentiert.

Bilder pränatal-diagnostischer Untersuchungen waren in keinem der untersuchten Protokolle vorhanden. Voraussetzung hierfür wäre die Zugriffsmöglichkeit auf das entsprechende Bildarchiv.

Einheitliche Nomenklatur der Diagnosen (F)

Die Mehrzahl der untersuchten Autopsieprotokolle (57%) basiert auf standardisierten Erfassungsbögen. Die Vorgabe von alternativen Befunden, zwischen denen durch Markierung eine Zuordnung (Auswahl) getroffen werden muss, entspricht auch einer terminologischen Standardisierung. Allerdings lag diesen institutsinternen Standards kein anerkannter Standard zu Grunde. Erst durch konsequente Verwendung eines solchen Systems (z.B. SNOMED) könnten direkte statistische Auswertungen vorgenommen werden.

Die in den Protokollen verwendete Terminologie entsprach inhaltlich bereits im Wesentlichen derartigen Schlüsselsystemen, auch wenn dies nicht explizit ausgewiesen wurde. So orientierte sich beispielsweise die Bezeichnung der anatomischen Strukturen überwiegend an der Pariser Nomina Anatomica von 1955. Die Bezeichnung pathologischer Untersuchungsbefunde ist durch die gesetzliche Codierungspflicht durch den ICD 10 vereinheitlicht, wobei die Codierung für angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien z.T. unbrauchbar ist.

4.4. Anforderungskatalog an die Autopsie von Feten

Aus den klinischen Forderungen an die Autopsie eines Fetus lassen sich allgemeine Anforderungen an die Methodik der Autopsie und ihre Dokumentation ableiten, die nachfolgend in einem Anforderungskatalog zusammengestellt werden sollen.

Der Anforderungskatalog wird in Voraussetzungen, Autopsieplanung, -durchführung und Dokumentation gegliedert. *Kursiv* geschrieben sind die im Rahmen der vorliegenden Arbeit abgeleiteten *Anforderungen*, während die übrigen Anforderungen den gegenwärtigen Stand in der nationalen und internationalen Literatur repräsentieren.

Voraussetzungen

- Die Autopsie sollte an einem speziellen Arbeitsplatz mit elektronischer Datenbank durchgeführt werden (s. 3.4).
- In Absprache mit der Genetik und zur möglichen späteren Klärung genetischer Ursachen ist entsprechend Material längerfristig zu asservieren (Tiefkühltruhe -80°C).
- Der Arbeitsplatz für die Autopsie von Feten sollte möglichst über eine telepathologische Einrichtung verfügen (s. 3.4).
- Für die Autopsie von Feten aus frühen Schwangerschaftswochen und von Embryonen sollte ein „mikrochirurgisches“ Instrumentarium zur Verfügung stehen.

Autopsieplanung entsprechend pränataler Befunde

- Obduzent informiert sich vor der Autopsie über alle pränatalen Befunde und hält bei Unklarheiten ggf. Rücksprache mit den Klinikern.
- Pränatale sonographische Befunde sollten einschließlich der Ultraschallbilder vorliegen.
- Die Festlegung der Autopsiestrategie erfolgt so, dass zu allen pränatalen Befunden Stellung bezogen werden kann. Im Abbruchfall ist bei konkurrierenden Vorgehensweisen diejenige zu wählen, die die Abbruchdiagnose zu validieren erlaubt.

Durchführung einer gezielten Autopsie des Fetus

- Die Autopsie erfolgt nach Standard (internationale Richtlinien, SPP 1994), wird aber den klinischen Befunden entsprechend modifiziert (Vorschlag Tennstedt und Vogel 2000d, s. 4.5).
- Die bildliche Dokumentation von pathologischen Befunden sowie von unauffälligen Befunden, die in Diskrepanz zu den pränatal-sonographischen Befunden stehen, ist obligatorisch.
- Relevante Messungen (neben Standardmaßen postmortale Vergleichswerte zu pathologischen pränatal-sonographischen Daten) müssen durchgeführt und dokumentiert werden.
- Zur Lösung von Problemen während der Autopsie sollte die Möglichkeit zur telepathologischen Konsultation eines Experten bestehen (online, s. 4.6).
- In Abhängigkeit von Alter und Größe des Feten ist die optimale Autopsietechnik einzusetzen (Stereomikroskop, Mikroskop).

Elektronische Dokumentation im abschließenden Autopsiebericht

- Der Bericht stellt die Befunde in pathogenetischer Reihenfolge dar. Deren epikritische Wertung bildet die Grundlage für Aussagen zum Wiederholungsrisiko.

- In den Befund einbezogen werden die klinisch-genetischen und zytogenetischen Befunde sowie der Befund des postmortalen Radiogramms (wenn erfolgt).
- Zu allen pränatalen Diagnosen wird Stellung genommen. Empfohlen wird eine vergleichende Darstellung der pränatal-sonographischen und postmortalen Befunde sowie deren Einordnung (identisch, Zusatzbefund, falsch/positiv, falsch/negativ, nicht verifizierbar, inkomplett, s. 3.3).
- Der Plazentabefund ist Teil des Autopsieberichts.
- Die elektronische Dokumentation der Befunde und der Bilder wird als optimal angesehen. Hierfür ist eine standardisierte Terminologie (interdisziplinär) einzusetzen. Aus dem Befundtext ist auf Bilder zu verweisen.

Bereitstellung des Autopsieberichtes/ Falldiskussion mit Klinikern

Der elektronische Autopsiebericht sollte allen beteiligten Ärzten so schnell wie möglich elektronisch zur Verfügung stehen. Im Zentrum der Diskussion sollte die Fehleranalyse bei diskrepanten Befunden stehen (Qualitätssicherung). Hierfür ist die gemeinsame Kategorisierung der Fehler (s. 3.3) anzustreben.

4.5. Strategien bei der Sektion von Feten

4.5.1. Feten mit spezieller Fragestellung

Vorschlag des Untersuchungsganges

Für eine Autopsie von Feten mit spezieller Fragestellung wird zur Entscheidungshilfe folgendes schrittweises Vorgehen vorgeschlagen (Abb. 21):

1. Vor Beginn der Autopsie: Information über **interdisziplinäre Befunde**;
2. Untersuchung der **Plazenta**: als Standard oder gezielt bei Zwillings- bzw. Mehrlingsschwangerschaft (Vogel 1996);
3. **Autopsie** des Fetus: als Standardautopsie nach internationalen Richtlinien (SPP 1994) bei Feten ohne pränatal erkennbare Erkrankung und als *gezielte Autopsie* bei Fehlbildungen, Infektionen, Stoffwechselerkrankungen oder Tumoren.

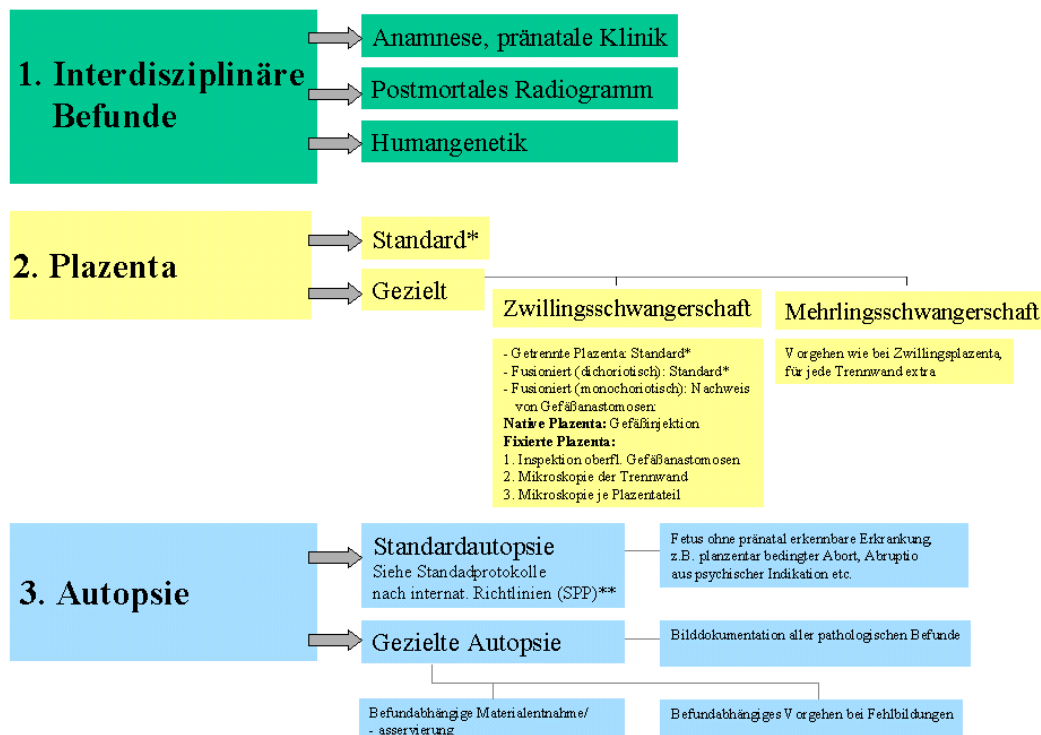


Abb. 21: Autopsiestrategie für Feten/ Plazentauntersuchung

* Vogel 1996

** SPP 1994

Bei Verdacht auf **multiple Fehlbildungen** des Fetus (z.B. syndromale Erkrankung, Disruption, Chromosomopathie, Sequenz, Entwicklungsfelddefekt) ist es erforderlich, natives Material (z.B.

Fibroblasten, Knorpelzellen) für eine *zytogenetische* Untersuchung zu entnehmen (Abb. 22). Am bereits formalinfixierten Material lässt sich eine In-situ-Hybridisierung oder DNA-Zytometrie durchführen.

Zur Abklärung einer **intrauterinen Infektion** (bakteriell, viral, mykotisch), können die Erreger an nativem Material (Körperflüssigkeiten oder Gewebe) in der Kultur oder z.T. an formalinfixiertem Material mittels Immunhistologie oder PCR nachgewiesen werden.

Für die Diagnostik von **Stoffwechselerkrankungen** müssen Gewebeproben des Fetus zur Durchführung entsprechender biochemischer Untersuchungen *schockgefroren* werden.

Bei pränataler Diagnose eines **Tumors** (im Rahmen einer syndromalen Erkrankung), sollte natives Tumormaterial für eine molekulopathologische Untersuchung zur Abklärung einer möglichen genetischen Aberration schockgefroren werden.



Abb. 22: Befundabhängige Materialentnahme/ -asservierung (Fetus/ Plazenta)

ein befundabhängiges Vorgehen bei der Autopsie empfohlen (Abb. 23). Dabei ist es notwendig, bestimmte Veränderungen bereits in situ, vor der Organentnahme abzuklären.

Bei Fehlbildungen des **zentralen Nervensystems**, wie Hydrozephalus, Anenzephalus, Fehlbildungen des IV. Ventrikels oder Myelomeningozelen ist primär eine unterschiedliche Vorgehensweise in situ erforderlich: z.B. beim *Hydrozephalus*: Vorfixieren des Gehirns mit Formalininjektion durch die Fontanellen in die Ventrikel, beim *Anenzephalus*: komplette Entnahme und Einbettung der Area cerebrovasculosa, bei Fehlbildungen des IV. Ventrikels: Eröffnung der Halswirbelsäule und des Os occipitale von dorsal und bei einer *Myelomeningozele*: ovaläre Sektion der Zele mit proximalem und distalem Segment.

Beim diagnostischen Vorgehen am **kardiovaskulären System** ist es erforderlich, in situ eine atypische Herzposition sowie Herzfehler mit/ ohne pathologische Gefäßabgänge/-einmündungen und /-verläufe zu beurteilen. Die eigentliche Herzsektion, z.B. als Segmentanalyse nach Anderson, lässt sich sowohl in situ als auch am entnommenen Herz-Lungenpaket durchführen. Eine Herz/Gefäßsektion unter dem Stereomikroskop sollte ggf. bei Feten und grundsätzlich bei Embryonen durchgeführt werden. Bei sehr detaillierten Diagnosen (z.B. dem Nachweis einer ventrikulokoronaren Kommunikation) sollte das pathologische Segment, ggf. eine komplette Einbettung des Herzens mit anschließender Aufarbeitung in Serienschnitten erfolgen (Tennstedt et al. 2000a).

Bei Fehlbildungen im Bereich des **Respirationstraktes**, wie z.B. der *Lungengewebesequestration* müssen die Hals- und Thoraxorgane einschließlich der zu- und abfließenden Gefäße in situ präpariert werden. Dabei sollte besonders auf Äste aus der Aorta und zu den großen Venen geachtet werden. Nach Entnahme der Lungen lassen sich Lungenzysten/ eine zystische adenomatoide Malformation,

eine Lungenhypoplasie oder Larynxatresie gut beurteilen. Zur Abklärung *zystischer Lungenveränderungen* werden für Lokalisation und Ausdehnung Frontalschnitte beider Lungenflügel angefertigt und zur Typisierung der Erkrankung die Größe der Zysten bestimmt und Parallelschnitte für die Histologie entnommen. Für die Diagnose einer *Lungenhypoplasie* ist nach der Messung der Lungengewichte die Bestimmung des Lungen-Körpergewichts-Quotienten unerlässlich. Beim Vorliegen einer *Larynxatresie* sollte das entsprechende Larynxsegment quer eingebettet und aufgestuft werden.

In situ lassen sich im Bereich des **Gastrointestinaltraktes** Rotationsstörungen, Darmatresie/ Analatresie und Kloakenfehlbildung beurteilen. Bei einer *Darmatresie* erfolgt die Bestimmung der Lokalisation und dazugehörigen Gefäßversorgung. Für die mikroskopische Untersuchung sollte ein Gewebestück aus atretischem Segment mit proximalem und distalem Übergang, bei einer *Analatresie* das atretische Segment mit proximalem Übergang aufgearbeitet werden. Bei einer *Kloakenfehlbildung* empfiehlt sich nach Sondierung unter dem Stereomikroskop ggf. die Entnahme eines Gewebestückes von Harnblase, (Uterus/ Vagina) und Rektum.

Bei Fehlbildungen der **Nieren und der ableitenden Harnwege** sollten in situ die Nierengrößen, die Form des Nierenbeckens und die Durchgängigkeit des Ureterabgangs sowie die zu- und abführenden Gefäße untersucht werden. Beim Vorliegen von *Zystennieren* müssen Zystengröße, Lokalisation sowie Rinden-Markstruktur beurteilt werden. Für die Diagnose einer *Ureterabgangsstenose/* oder einer *-Mündungsstenose* in die Harnblase bzw. einer *Urethrastenose* sollten erst die Lichtungen sondiert werden (cave: Vasa aberrantia abklären), anschließend wird das Einbetten eines Gewebestückes mit subpelvinem Ureterabgang oder -eintritt in die Harnblase oder bei einer Urethrastenose eines Gewebestückes mit Urethra, Symphyse und angrenzenden Schambeinen und bei einer *Prune-belly-Sequenz* eines Gewebestückes mit Harnblasenwand, Bauchdecke und Rückenmarksegment für die mikroskopische Untersuchung empfohlen.

Bei Verdacht auf eine **Skelettdysplasie** bei der Autopsie, sollten nach Anfertigung eines gezielten postmortalen Radiogramms, Femur, Rippe und ein befallener langer Röhrenknochen mit Ossifikation mikroskopisch untersucht werden.



Abb. 23: Befundabhängiges Vorgehen bei Fehlbildungen des Fetus

4.5.2. Sektionsstrategie bei Herzfehlbildungen

Vergleich der Sektionsstrategien

Für die Diagnostik von Herzfehlbildungen können verschiedene Sektionsmethoden eingesetzt werden (s. 3.6).

Im folgenden Abschnitt wird dargestellt, worin die Unterschiede zwischen den Methoden und deren optimalen Einsatzgebieten liegen (Tab. 24).

Tab. 24: Unterschiedliche Sektionstechniken bei Herzfehlbildungen, Prinzip, Voraussetzungen und Ergebnisse

Lfd. Nr.	Methode	Prinzip	Voraussetzungen	Ergebnisse	
				Vorteile	Nachteile
1.	Sequenzanalyse nach Anderson	<ul style="list-style-type: none"> Beurteilung der grundlegenden Segmente: <ul style="list-style-type: none"> - Herzvorhöfe - Herzkammern - große Arterien und ihrer Relationen zueinander 	<ul style="list-style-type: none"> Herzen ca. ab 18. SSW Ab ca. 20 mm Herzlänge 	<ul style="list-style-type: none"> Einfach durchführbar Systematische Befundbeschreibung Weitgehend zerstörungsfrei 	<ul style="list-style-type: none"> Für Anfänger schwieriger als „Berliner Methode“
2.	„Berliner Methode“ (Modifikation der Sequenzanalyse)	<ul style="list-style-type: none"> Beschreibung der Befunde konsequent in Richtung des angenommenen Blutstromes Zusätzlich venöses Segment 	<ul style="list-style-type: none"> Herzen ca. ab 18. SSW Ab ca. 20 mm Herzlänge 	<ul style="list-style-type: none"> Siehe Sequenzanalyse einfacher für „Anfänger“ Berücksichtigung von Messdaten Beurteilung von Zuständen nach Eingriffen möglich 	<ul style="list-style-type: none"> Makroskopisch sehr kleine Befunde nicht erfassbar
3.	Sektion entsprechend der Ultraschall-Vorzugsebene	<ul style="list-style-type: none"> Festlegung von Ultraschallschnittebenen, zu denen die Sektionsbefunde korrespondierend dargestellt werden sollen 	<ul style="list-style-type: none"> Herzen ca. ab 17. SSW Ab ca. 15 mm Herzlänge Ultraschallbefund erforderlich 	<ul style="list-style-type: none"> Befunddarstellung in Korrelation zum Ultraschall für Kliniker verständlicher Ideal für Lehr-/ Weiterbildungszwecke 	<ul style="list-style-type: none"> Erfahrung notwendig Darstellung von nur einer korrelierenden Schnittebene möglich Weitere Befunde können zerstört werden
4.	Stereo-mikroskopische Sektion	<ul style="list-style-type: none"> Sektion direkt unter dem Stereomikroskop Autopsiestrategie in Abhängigkeit vom pathologischen Befund 	<ul style="list-style-type: none"> Herzen bis ca. 18. SSW (Embryonen immer, detaillierte Befunde bei Feten) Bis ca. 20 mm Herzlänge 	<ul style="list-style-type: none"> Darstellung sehr kleiner, makroskopisch nicht mehr erfassbarer Befunde möglich 	<ul style="list-style-type: none"> Abh. von angewandeter Methode (Lfd.Nr. 1,2,3)
5.	Mikroskopie/ Serienschnitte	<ul style="list-style-type: none"> Paraffineinbettung des gesamten Herzens Anfertigen von Serienschnitten 	<ul style="list-style-type: none"> Herzen bis ca. 14. SSW; ggf. pathologisches Segment nach 14. SSW Bis ca. 10 mm Herzlänge 	<ul style="list-style-type: none"> Darstellung sehr kleiner, stereomikroskopisch nicht mehr erfassbarer Befunde möglich 	<ul style="list-style-type: none"> keine systematische Befundbeschreibung kein dreidimensionaler Eindruck Präparat zerstört

Mit der **Anderson'schen Segmentanalyse** erfolgt eine Beurteilung der drei grundlegenden Segmente und ihrer Relation zueinander. Im Gegensatz zur **Berliner Methode**, bei der die Herzstrukturen in Richtung des angenommenen Blutstroms beschrieben werden, erfolgt keine Berücksichtigung von Messdaten und Zuständen, die infolge diagnostischer und therapeutischer

Eingriffe am malformierten Herzen zu erwarten sind. Bei Anwendung der **speziellen Sektionstechnik nach Ultraschallbefunden mit Festlegung einer pathologisch-anatomischen Vorzugsschnittebene**, kann nur eine korrelierende pathologisch-anatomische Schnittebene zum pränatalen Ultraschall präpariert werden (Abb. 24).

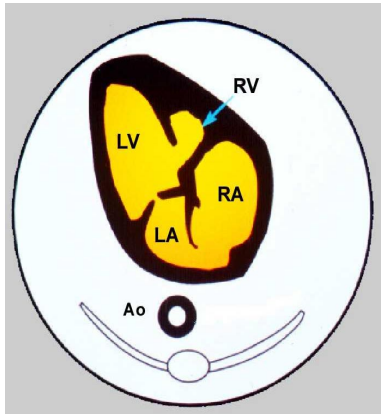


Abb. 24 a

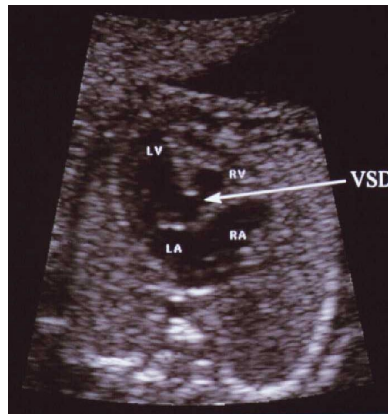


Abb. 24 b

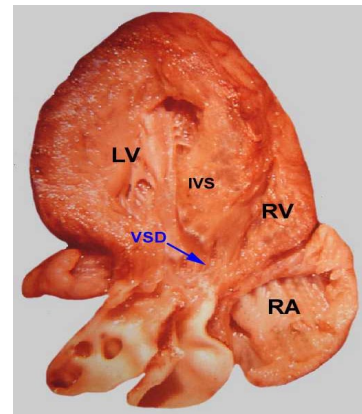


Abb. 24 c

Abb. 24: Tricuspidalatresie mit Ventrikelseptumdefekt, 22. SSW.

A: Pränatale Ultraschallschnittebene 1 (Vierkammerblick)-Schema. RA-rechtes Atrium, LA-linkes Atrium, RV-rechter Ventrikel, LV-linker Ventrikel, Ao-Aorta.

B: Pränatale Ultraschallschnittebene 1 (Vierkammerblick)-B-Bild-Technik. VSD-Ventrikelseptumdefekt.

C: Pathologisch-anatomisches Korrelat. IVS-interventrikuläres Septum.

Die Durchführung einer speziellen Sektionstechnik mit Festlegung einer pränatal-sonographischen Vorzugsschnittebene ist aufgrund der festgelegten Schnittebenen im Ultraschall nur bei drei Ebenen (Vierkammerebene, Abgang der Aorta und des Trunkus pulmonalis) sinnvoll.

Durch Anwendung der **stereomikroskopischen Sektionstechnik** konnten im eigenen Untersuchungsmaterial bei kleinen Herzen detaillierte Befunde dargestellt werden. So gelang z.B. die Darstellung einer ventrikulo-koronaren Kommunikation zwischen rechtem Ventrikel und einem Ast der rechten Koronararterie mit Pulmonalklappenatresie bei intaktem interventrikulärem Septum bei einem Fetus aus der 17. Schwangerschaftswoche (Abb. 25).

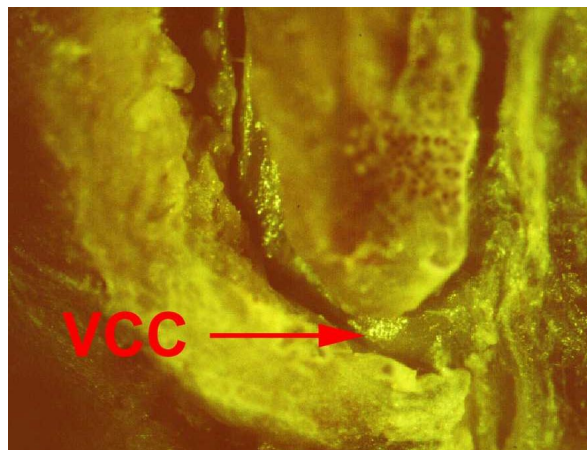


Abb. 25: Ventrikulokoronare Kommunikation (VCC) zwischen einem Ast der rechten Koronararterie und dem rechten Ventrikel, 17. SSW. Stereomikroskop

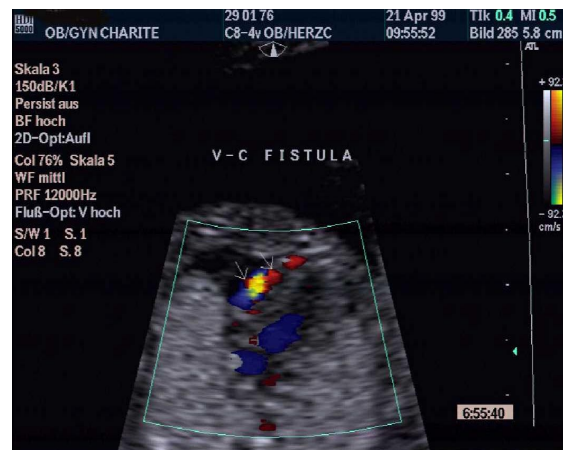


Abb. 26: Ventrikulokoronare Kommunikation zwischen dem rechten Ventrikel und der rechten Koronararterie, 14. SSW. Farbdoppler-Ultraschall. V-C-Fistula- ventrikulokoronare Fistel

Bei sehr kleinen Herzen aus frühen Schwangerschaftswochen (bis ca. 14. SSW) sind pathologische Befunde, die pränatal-sonographisch erhoben wurden, z.T. makroskopisch nicht mehr darstellbar, so dass der Pathologe die Diagnose nur noch anhand der Ergebnisse der **mikroskopischen Sektion** stellen kann. Das lässt sich am folgenden Fall einer ventrikulo-koronaren Kommunikation zwischen dem rechtem Ventrikel und der rechten Koronararterie mit Pulmonalstenose bei Dysplasie der Valva pulmonalis und intaktem interventrikulärem Septum (14. SSW) darstellen (Abb. 26).

Makroskopisch konnte ein regelrecht im Thorax lokalisiertes und altersentsprechend großes Herz mit regelrechten Abgängen der großen Gefäße dargestellt werden (Abb. 27). Aorta und Trunkus pulmonalis wiesen identische Durchmesser auf (jeweils 3 mm).

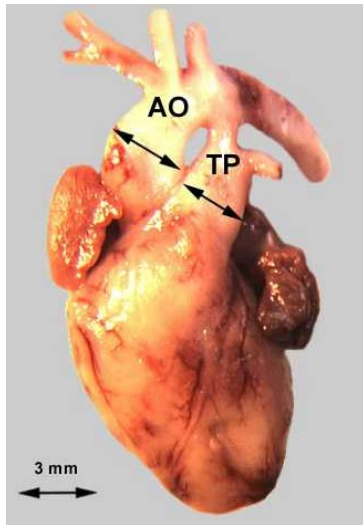


Abb. 27: Fetales Herz mit einer Länge von 1,5 cm, 14. SSW. Aorta und Trunkus pulmonalis mit regelrechten Durchmessern, je 3 mm. Stereomikroskopische Aufnahme. AO-Aorta, TP-Truncus pulmonalis

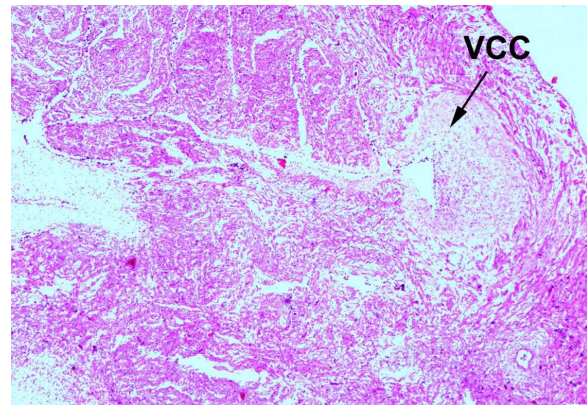


Abb. 28: Ventriulokoronare Kommunikation (VCC). Primitiver Gefäßkanal im rechten Ventrikel (HE, Vergr. 10:100)

Die histologische Aufarbeitung zeigte ein spongiöses Myokard mit einem primitiven Gefäßkanal im rechten Ventrikel (Abb. 28) als morphologisches Korrelat für die im pränatalen Ultraschall angegebene ventriulokoronare Kommunikation. Die Valva pulmonalis zeigte drei dysplastische Taschenklappen.

Optimale Wahl der Sektionsstrategie

Die Durchführung einer speziellen Sektionstechnik mit Festlegung einer pathologisch-anatomischen Vorzugsschnittebene sollte nur in ausgewählten repräsentativen Fällen für die Erstellung von Lehrmaterial erfolgen. Die Methode führt zu keiner besseren Diagnostik der Herzfehlbildung und da das Herz weitgehend zerstört wird, ist ein Teil der Befunde nach der Präparation nicht mehr darstellbar.

Für die Routineobduktion von Herzfehlbildungen wird eine optimale Wahl der Sektionsstrategie in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche und der Herzgröße vorgeschlagen (Abb. 29).

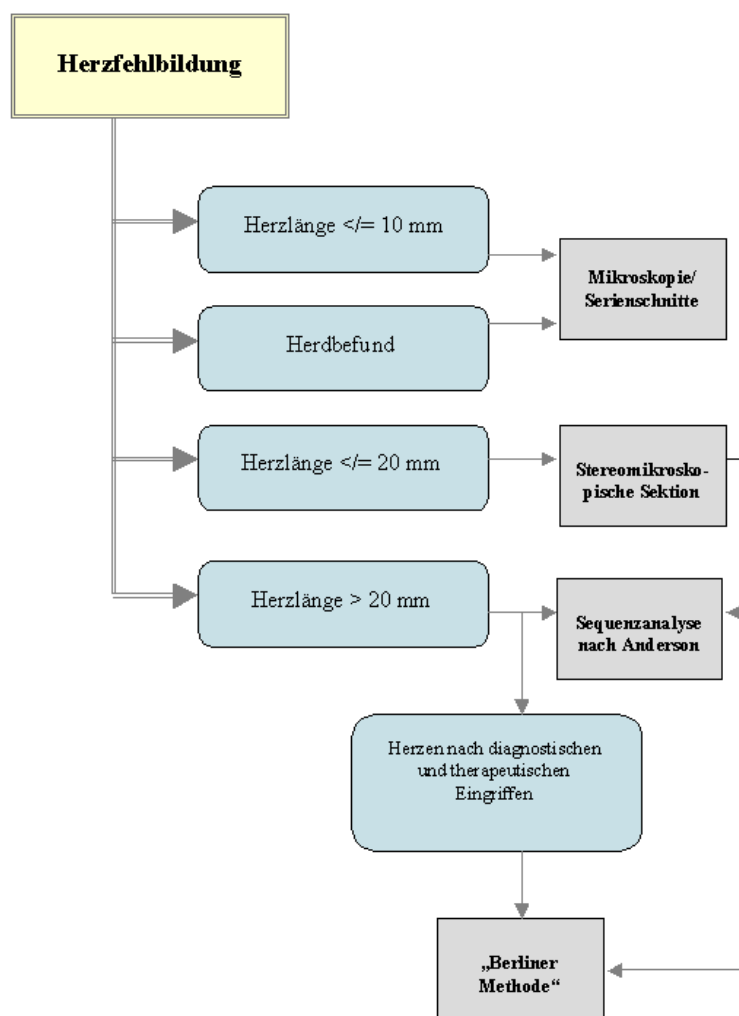


Abb. 29: Sektionsstrategien für die Routineobduktion von Herzfehlbildungen.

Diese Obduktionsstrategie muss relativiert werden, da sie einerseits einen guten Erhaltungszustand des Herzens voraussetzt, was besonders für die stereomikroskopische und mikroskopische Sektion von Bedeutung ist. Weiterhin spielt der Ausbildungsstand des Obduzenten eine Rolle, d.h. für weniger erfahrene Kollegen ist die „Berliner Methode“ einfacher durchzuführen. Die Auswahl der jeweiligen Sektionsstrategie wird nach der klinischen Fragestellung beeinflusst. D.h. z.B. die Anwendung der mikroskopischen Sektion mit der Anfertigung von Serienschritten eines pathologischen Herzsegmentes zur Abklärung der klinischen Diagnose bzw. Verdachtsdiagnose.

4.6. Telepathologie

Die beiden Pilotstudien zur Telepathologie (Autopsiestudie-online, Herzstudie-offline) zeigen, dass es prinzipiell möglich, diagnostische Probleme telepathologisch zu lösen. Die Qualität der übertragenen Bilder stellte in den durchgeführten Studien keine Schwierigkeit dar. Bei der Präsentation der Fälle sind jedoch Probleme zu lösen, deren sich die telepathologischen Partner erst bewusst werden müssen. Dies betrifft beispielsweise die anatomisch korrekte Zuordnung und Interpretation von Detailsaufnahmen.

Die Integration des Telepathologiesystems TPS in die Arbeitsabläufe der Fetalpathologie erwies sich als problemlos, da der Zugriff auf bereits vorhandene und genutzte technische Geräte, wie PC mit angeschlossenem Makroviewer und Stereomikroskop, möglich war.

Es war eine Einarbeitung in die TPS Software notwendig. Je nach Vertrautheit mit dem PC und Vorwissen variierte diese Einarbeitungszeit. Im Durchschnitt benötigten die Pathologen bis zum relativ sicheren Umgang mit dem System etwa 2-3 Wochen, bei einem täglichen Umgang mit dem System 1 bis 2 Stunden.

4.6.1. Einfluss der Kompression auf die Bildqualität

Im folgenden Abschnitt sollen die Ergebnisse aus der Untersuchung des Einflusses der Kompression auf die Bildqualität dargestellt werden. Als Ausgangsbilder wurden Bilder mit einer Auflösung von

1200 dpi verwendet. Das ist die Auflösung, welche im Ergebnis einer Auflösungsstudie (Wehrstedt, Dissertation 2001) ohne sichtbare Qualitätseinbußen bestimmt wurde. Die Dateigröße des Ausgangsbildes vor der Kompression betrug 4,6 MB.

Ergebnisse der Kompressionsverfahren

Die Ergebnisse werden als Summations-Grafiken und als Schwellenplots dargestellt.

JPEG-Kompression

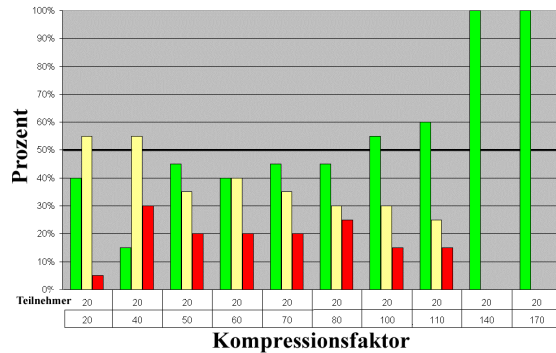


Abb. 30 a

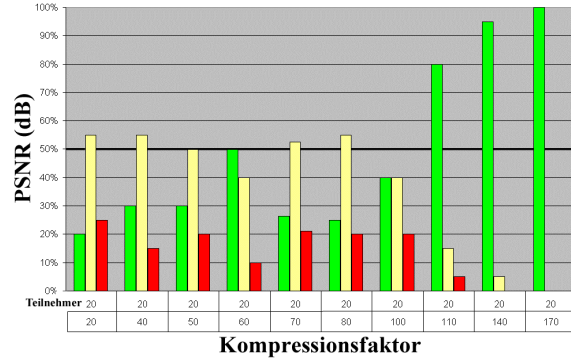


Abb. 30 b

Abb. 30: Kompressionsstudie JPEG PowerPoint-Präsentation, Summationsgrafik

A: 0,5-fache Vergrößerung

B: 3,5-fache Vergrößerung

Die JPEG-Studie dauerte pro Vergrößerung mit je 10 Bildpaaren etwa 7 min. (individuelle Schwankung 4-10 min.). Die 50-Prozent-Schwelle wird laut Definition bei 1:100 in der 0,5-fachen Vergrößerung und 4 und bei 1:110 in der 3,5-fachen Vergrößerung festgelegt.

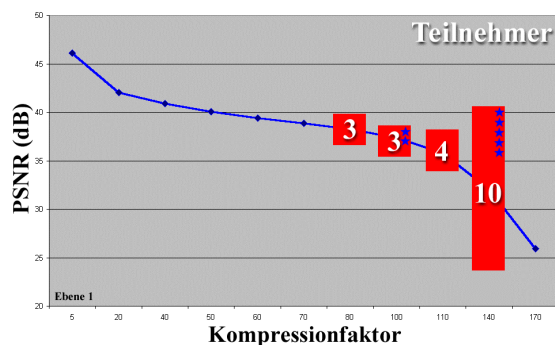


Abb. 31 a

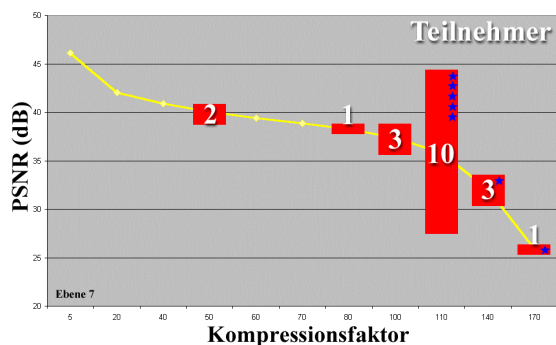


Abb. 31 b

Abb. 31: Kompressionsstudie JPEG PowerPoint-Präsentation, Individuelle Schwellen

A: 0,5-fache Vergrößerung

B: 3,5-fache Vergrößerung

Die individuellen Schwellen der Pathologen liegen größtenteils am unteren Ende der Kompressionsreihe. Die Ausnahmen werden von jüngeren Pathologen gebildet. Die Teilnehmer, die das Original zu einem sehr frühen Zeitpunkt erkennen sind nicht identisch. Die individuellen Schwellen der älteren Teilnehmer sind am unteren Ende der Kompressionsreihe zu finden.

WAVELET-Kompression

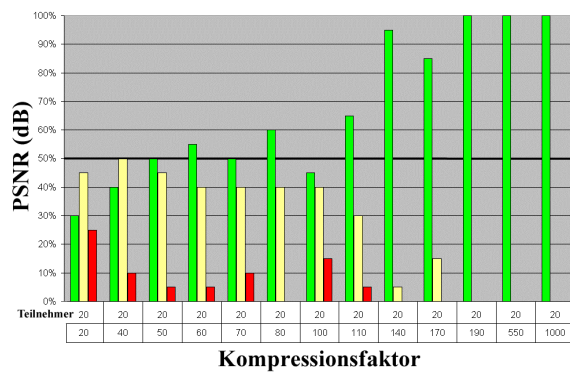


Abb. 32 a

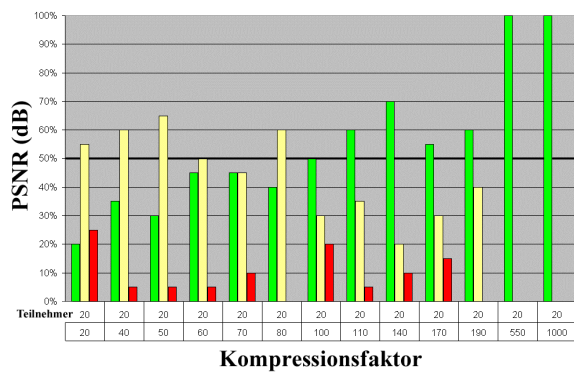


Abb. 32 b

Abb. 32: Kompressionsstudie Wavelet PowerPoint-Präsentation, Summationsgrafik

A: 0,5-fache Vergrößerung

B: 3,5-fache Vergrößerung

Die WAVELET-Studie dauerte pro Vergrößerung mit je 13 Bildpaaren etwa 10 min. (individuelle Schwankung 8-13 min.). Die 50-Prozent-Schwelle wird laut Definition bei 1:140 in der 0,5-fachen Vergrößerung, sowie bei 1:100 in der 3,5-fachen Vergrößerung festgelegt.

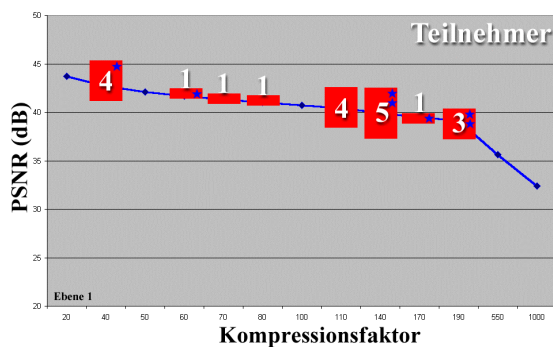


Abb. 33 a

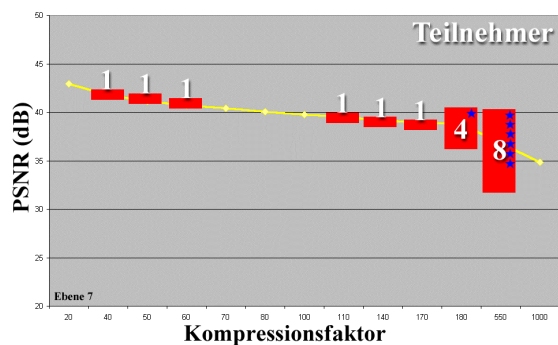


Abb. 33 b

Abb. 33: Kompressionsstudie WAVELET PowerPoint-Präsentation, Individuelle Schwellen

A: 0,5-fache Vergrößerung

B: 3,5-fache Vergrößerung

Die individuellen Schwellen sind verteilt über die gesamte Kompressionsreihe, jedoch sind es nicht immer die gleichen Teilnehmer, die das Original sehr früh erkennen. In der 3,5-fachen Vergrößerung gibt es zwei Teilnehmer, die bei jedem Bildpaar das Original erkannt haben, deshalb sind in dieser Vergrößerung nur die individuellen Schwellen von 18 Teilnehmern enthalten. Die individuellen Schwellen der Pathologen sind größtenteils am unteren Ende der Kompressionsreihe lokalisiert. Dort liegen auch die Schwellen der älteren Teilnehmer.

Vergleich der Kompressionsverfahren

In der vorliegenden Arbeit wurden die Kompressionsverfahren JPEG und WAVELET untersucht. Dabei lag der Schwerpunkt auf der Analyse der möglichen Kompressionsraten und dem dabei resultierenden Qualitätsverlust.

Für die Untersuchung wurde ein Ausgangsbild mit einer Dateigröße von 4,6 MB verwendet. Das JPEG-Verfahren erlaubte hierbei eine maximale Kompressionsrate von 1:170 (die Dateigröße war nach der Kompression 27 kB). Das WAVELET-Verfahren hingegen konnte das Ausgangsbild maximal mit einer Kompressionsrate von 1:5750 komprimieren (die Dateigröße betrug nach dieser Kompression 1 kB). In der Abbildung 34 werden die Bilder, die mit JPEG und WAVELET maximal komprimiert wurden, gegenüber gestellt (rechtes und linkes Bild). Die Abbildung 34 b zeigt ein Bild,

welches mit dem WAVELET-Verfahren mit einer Kompressionsrate von 1:170 komprimiert wurde (die Dateigröße war nach der Kompression 27 kB). Das entspricht der maximalen Kompression bei der JPEG-Kompression.

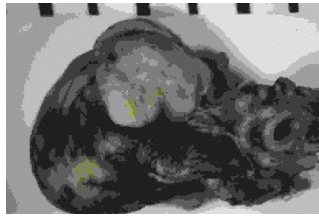


Abb. 34 a: 0,5-fache Vergrößerung; Maximale JPEG-Kompression (1:170)
PSNR = 25,8 dB



Abb. 34 b: 0,5-fache Vergrößerung; WAVELET-Kompression (1:170)
PSNR = 39,5

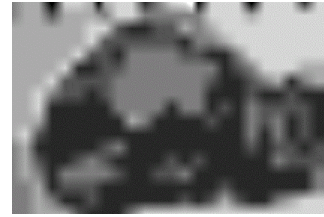


Abb. 34 c: 0,5-fache Vergrößerung; Maximale WAVELET-Kompression (1:5750)
PSNR = 23,2

Es ist erkennbar, dass mit den maximal komprimierten Bildern keine Diagnostik mehr möglich ist (rechtes und linkes Bild).

Der objektive Vergleich der beiden Kompressionsverfahren erfolgt auf der Grundlage der PSNR-Werte.

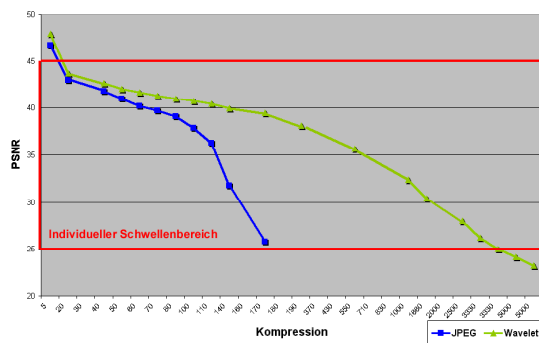


Abb. 35 a: Kompressionsfaktor vs. PSNR

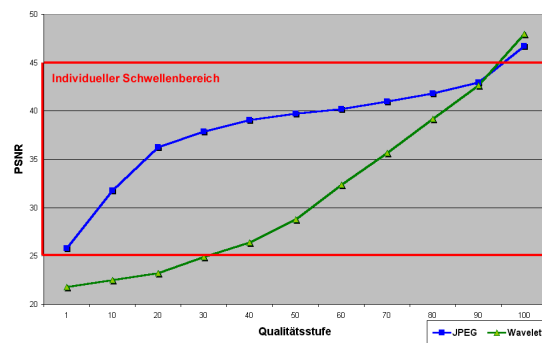


Abb. 35 b: Qualitätsstufe vs. PSNR

Abbildung 35.a verdeutlicht die Abnahme der Qualität (Parameter ist der PSNR-Wert) mit zunehmender Kompressionsrate bei beiden Verfahren. Jedoch fällt die Kurve bei der WAVELET-Kompression nicht so steil wie bei der JPEG-Kompression. Deshalb werden bei WAVELET erst bei höheren Kompressionsfaktoren zum JPEG-Algorithmus vergleichbare PSNR-Werte erreicht (Tab. 25).

Tab. 25: Vergleich der Kompressionen von JPEG und WAVELET

PSNR	Kompressionsrate	
(dB)	JPEG	WAVELET
43	1:20	1:40
40	1:50	1:110
39	1:60	1:190
32	1:140	1:1000

In der Abbildung 35 b werden die Qualitätsstufen, nach denen man komprimieren konnte, den PSNR-Werten gegenüber gestellt. Dabei wird deutlich, dass die Qualitätsstufen des JPEG-Verfahrens deutlich besser ausfallen, als die Qualitätsstufen bei der WAVELET-Kompression (Tab. 26).

Tab. 26: Vergleich der Kompressionsraten der Qualitätsstufen von JPEG und WAVELET

Qualitätsstufe	Kompressionsrate	
	JPEG	WAVELET
1	1:170	1:5750
10	1:140	1:4600
20	1:110	1:3833
30	1:100	1:3066
40	1:80	1:2300
50	1:70	1:1533
60	1:60	1:1150
70	1:50	1:580
80	1:40	1:190
90	1:20	1:40
100	1:5	1:1,5

Das erklärt, warum die einzelnen Qualitätsstufen bei JPEG höhere PSNR-Werte aufweisen als bei WAVELET, da bei dem WAVELET-Verfahren die Qualitätsstufen sehr viel höhere Kompressionsraten erreichen (Tab. 27).

Tab. 27: Vergleich der 50-Prozent-Schwellen bei JPEG und WAVELET mit Angabe des PSNR-Wertes

	0,5-fache Vergrößerung		2-fache Vergrößerung		3,5-fache Vergrößerung	
	Kompressionsrate	PSNR	Kompressionsrate	PSNR	Kompressionsrate	PSNR
JPEG	1:100	38 dB	1:100	38 dB	1:110	36 dB
WAVELET	1:140	40 dB	1:110	40,4 dB	1:100	40,8 dB

Abbildung 23 stellt die 50-Prozent-Schwellen für die einzelnen Ebenen für JPEG und WAVELET aus der Kompressionsstudie gegenüber, dabei wird zusätzlich das objektive Bildkriterium PSNR angegeben. Es zeigt sich, dass bei JPEG niedrigere PSNR-Werte akzeptiert werden, während bei der WAVELET-Kompression gleiche Kompressionsraten erreicht werden, die aber objektiv eine höhere Qualität aufweisen.

4.6.2. Autopsiestudie zur Evaluierung der Telepathologie (online)

Mit Hilfe einer telepathologischen Anleitung des noch unerfahrenen Obduzenten im Sektionssaal durch einen erfahrenen Pathologen konnten alle 10 fetalen Sektionen schrittweise problemlos durchgeführt werden. Im Durchschnitt dauerte die Autopsie unter Nutzung des Telepathologiesystems etwa 60 min (25-110 min, s. Tab. 28). Die Anwesenheit eines Assistenten für die Bedienung der technischen Geräte war sehr hilfreich, aber nicht unbedingt notwendig. Ohne Assistenten muss man etwa mit einem 30%-igen Mehrbedarf an Zeit rechnen. Dies liegt an der Schwierigkeit, gleichzeitig zu demonstrieren und mit der Maus das System zu bedienen.

Tab. 28: Diagnosen und Dauer der Autopsien von Routinefällen unter Nutzung des TPS

Fall-Nr.	Diagnose	SSW	Zeit (min)
1	Schwere Wachstumsretardierung	26.	50
2	Trisomie 18	34.	70
3	Trisomie 21	23.	75
4	Spontanabort, Z.n. vorzeitigem Blasensprung	23.	30
5	Makrozephalie, Ventrikelseptumdefekt, Pulmonalklappenstenose	23.	85
6	Trisomie 18	15.	25
7	Reno-hepato-pankreatische Dysplasie/ Ivemark-Syndrom	21.	110
8	Truncus arteriosus communis (Typ I), Hygroma colli	19.	70
9	Omphalocele, Zwerchfellddefekt, Lungenhypoplasie links, Ventrikelseptumdefekt	21.	65
10	Triploidie	15.	50

Bei der Online-Konsultation während der Autopsie wurden hauptsächlich dynamische Bilder übertragen. Dies ermöglichte eine Live-Diskussion zwischen dem Obduzenten und dem erfahrenen Pathologen am jeweils zu präparierenden Organ bzw. Organpaket unter der Vermittlung eines räumlichen Eindrucks. Es zeigte sich, dass mit Hilfe der Telepathologie ein wenig erfahrener Assistenzarzt einen erfahrenen Kollegen konsultieren kann, ohne dass dieser im Sektionssaal anwesend sein muss.

4.6.3. Herzstudie zur Evaluierung der Telepathologie (offline)

Die Anzahl der Bilder pro Falldatei lag zwischen 3 und 7, die Größe der Dateien zwischen 439 und 942 KB (Tab. 29).

Tab. 29: Praktikabilität: kürzeste Antwortzeit, Anzahl der Bilder, Größe der e-mail

Fall-Nr.	Herzfehlbildung	Rückfragen	Minimale Antwortzeit (Tage)	Anzahl der Bilder	Größe der Falldatei in KB (komprimiert)
1	IAA („Typ B“)	Ja	1	4	572
2	AVSD (Rastelli Typ a), ASD (Typ II)	Ja	1	5	845
3	DORV	Nein	1	6	942
4	DORV	Ja	2	3	616
5	TGA	Nein	1	4	603
6	TOF	Ja	2	6	819
7	TGA	Nein	1	7	711
8	HLH	Nein	1	7	791
9	HLH	Ja	1	5	799
10	AOVS	Nein	1	3	439

Alle 10 dargestellten Herzfehler konnten diagnostiziert werden. Bei 5 Herzfehlbildungsfällen gab es seitens der Experten Rückfragen. Diese bezogen sich auf weitere spezielle Herzbefunde, die in der ursprünglichen Anfrage nicht erfasst waren und auf zusätzliche bildliche Darstellungen von pathologischen Befunden, die auf den präsentierten Bildern nicht problemlos erkennbar waren (Tab. 30). Die Ursachen hierfür lagen darin, dass einzelne pathologische Befunde primär vom Obduzenten nicht erkannt oder anders interpretiert wurden. Nach erneuter Text- und Bildbefundübermittlung der primär nicht vollständig lösbaren Fälle, konnten in allen Fällen abschließende Diagnosen gestellt werden, wobei die minimale Antwortzeit 1-2 Tage dauerte.

Tab. 30: Detaillierte Angaben zu den Rückfragen

Fall-Nr.	Herzfehlbildung	Rückfragen	Anzahl der zusätzlichen Bilder
1	IAA („Type B“)	Morphologie der Aortenklappenklappe? Größe des linken Ventrikels?	2
2	AVSD (Rastelli Type a), ASD (Type II)	Determination des AVSD-Typs? Verbindung der Aortenausflußbahn mit LV oder RV?	2
3	DORV	Ist der VSD perimembranös? Liegt eine Ebstein's Malformation vor?	3
4	DORV	Relation der Mitralklappe zum VSD? Vergleich der Größen des LV und RV?	3
5	TGA	Keine	-
6	TOF	Subpulmonale Stenose? Überreiten der Aorta?	2
7	TGA	Keine	-
8	HLH	Aortenisthmusstenose? Aortenatresie?	2
9	HLH	Morphologie des Vorhofseptums? Aortenisthmusstenose?	1
10	AOVS	Ursprung der Koronararterien? Morphologie der TV und PV? Morphologie des Foramen ovale?	1

Die Auswertung der Fragebögen, die zu den telepathologischen Herzfallpräsentationen an die Experten mitgeschickt wurden, ergab:

- Die Angaben zu den allgemeinen Falldaten (Alter, Körpermaße, Geschlecht, Zustand des Untersuchungsmaterials, klinische Befunde, extrakardiale Fehlbildungen, zytogenetische Befunde) wurden als ausreichend bewertet.
- Die Strukturierung der Fallpräsentation und die Bildbeschriftung wurden als gut erfassbar bewertet.
- Das Abkürzungsverzeichnis mit anatomischer und pathomorphologischer Nomenklatur wurde als Grundlage für eine gemeinsame inhaltliche Basis akzeptiert.
- Die Bildqualität wurde von allen Experten als sehr gut eingeschätzt.
- Eine Monitorgröße von 17“ wurde als ausreichend angesehen, um die Präsentation im Übersichtsformat beurteilen zu können. Als optimal wurde eine Monitorgröße von 19“ empfunden.

- Die bildliche Darstellung einiger detaillierter Herzfehlbildungen sowie die Übersichtsdarstellungen bestimmter Herzsegmente im Vergleich wurde seitens der Experten als nicht ausreichend bewertet.

Der zeitliche Aufwand pro Fall dauerte durchschnittlich 1-2 h. Er umfasste die Kompression der Herzbilder, die bei der Autopsie im Befunddokumentationssystem bereits gespeichert wurden, deren Kopie in die Powerpoint-Präsentation sowie die Zusammenstellung der Textbefunde. Da fetale Herzsektionen zeitlich aufwendig sind, fällt die Zeit für die Erstellung der telepathologischen Anfrage nicht so erheblich ins Gewicht, denn es entfallen das aufwendige Verpacken und der Postweg.

Die Struktur und die Inhalte der Powerpoint-Datei waren für alle konsultierten Experten verständlich. In etwa 1/3 der Fälle gab es seitens der Experten Rückfragen mit der Bitte weitere Informationen bzw. Bilder zu liefern. Nach Beantwortung der Rückfragen der Experten konnten alle Fälle abgeschlossen werden.

In der Tab. 31 werden die einzelnen Arbeitsschritte einer konventionellen und telepathologischen Konsultation gegenübergestellt. Dabei wird deutlich, dass die telepathologische Konsultation im Vergleich zur konventionellen Konsultation in einem deutlich kürzeren Zeitintervall abläuft.

Tab. 31: Vergleich der Arbeitsschritte bei konventioneller und telepathologischer Konsultation (online)

Arbeitsschritt		Konventionell		Telepathologisch	
		Bemerkung	Zeitbedarf	Bemerkung	Zeitbedarf
Befund und Materialversand	Vorbereitung	Anschreiben mit Fragestellung, Falldaten, Objektträger, Paraffinblöcke bzw. Organe/organpakete	ca. 1-2 h	Fet unter Makroskop/ Stereomikroskop bereit legen	ca. 1-2 min
	Transport	Postweg	ca. 1-2 d	elektronisch	entfällt (live)
Fallvorstellung		schriftliche Form	-	Demonstration am Fetus/ Organ	ca. 10 min bis 1 h
Diagnostik (zweite Meinung)		Antwortschreiben	ca. 1-2 d	verbal online	ca. 10 min
Fallabschluss		Diktat des Autopsieberichtes	ca. 1 h	elektronische Erfassung der Text und Bildbefunde mit abschließender Diagnose	ca. 30 min
Archivierung		Ablage des Schriftwechsels und Bildmaterials	ca. 10 min	Speicherung in Falldatenbank	ca. 1 min
Σ			ca. 2-4 Tage		ca. 1-2 Stunden

5. Diskussion

5.1. Relevanz der Aufgabenstellung

Die Rahmenbedingungen für die Autopsie von Feten haben sich in den letzten Jahren radikal verändert. Zwei Entwicklungen sind dabei von entscheidender Bedeutung:

1. Die rasante technische Entwicklung auf dem Gebiet der pränatalen Diagnostik und hier insbesondere die Verfeinerung der Ultraschalltechniken, die dem Pränataldiagnostiker eine morphologische Diagnostik erlaubt, die zuvor eine unbestrittene Domäne der Pathologie war.
2. Die ebenfalls außerordentlich schnelle Entwicklung der Genetik, in deren Verlauf für immer mehr Fehlbildungen genetische Ursachen gefunden werden.

Diese Entwicklungen sind unstrittig und werden in der Literatur entsprechend dargestellt (Chaoui et al. 1994a, Sohn und Holzgreve 1995, Bollmann et al. 1997, Frommelt 1999, Neilson und Alfievic 2000). Auch die eigenen Untersuchungen zeigen, dass dies zu einem erheblichen Wandel der klinischen Forderungen an den Pathologen geführt hat. Dieser manifestiert sich in immer kleineren Feten aus früheren Schwangerschaftswochen, im Ultraschall wohldokumentierten Herzfehlern bereits ab der 12. Schwangerschaftswoche, und immer häufiger vorliegenden genetischen Befunden. Durch die Dopplersonographie sind die Pränataldiagnostiker darüber hinaus in die Lage versetzt, eine funktionelle Diagnostik zu betreiben, die dem Pathologen so nicht möglich ist.

Diese Entwicklung kann potentiell zu der Auffassung von Pränataldiagnostikern und Genetikern führen, dass eine Autopsie gewissermaßen nur die pränatalen Befunde bestätigen bzw. wiederholen kann und nach vollständiger genetischer Klärung der Fehlbildungsursachen sozusagen überflüssig würde.

Blickt man nun von Seiten der Pathologie auf diese Entwicklung, so muss man feststellen, dass sich die Autopsie im gleichen Zeitabschnitt so gut wie nicht verändert hat. Die Auswertung der Autopsieprotokolle deutscher Universitätsinstitute zeigt dies deutlich (s. 4.3.2). Dies führt zu folgenden Fragen:

- Ist/ wird die Autopsie wirklich überflüssig oder kann ihre klinische Relevanz erhöht werden?
- Welche Gründe lassen uns an der Autopsie festhalten?
- Wo ist sie wirklich notwendig und wie können wir ihre Qualität verbessern?
- Diese Fragen werden im Kreis der Kinderpathologen breit diskutiert, aber es werden wenige Antworten gegeben, die überdies kaum den Weg in die Alltagsroutine finden.

Dabei werden auch heute viele Befunde ausschließlich autopsisch gesichert (Berufsverband Deutscher Pathologen e.V., 1. Bundeskongress Pathologie, Berlin 2001; Friemann und Pickartz 2001; Wegener 2001). Briner (2001) betonte in seinem Festvortrag anlässlich des 65. Geburtstages von Prof. Harms (Kiel), dass eine gute morphologische Diagnostik bei Embryonen, Feten, Neugeborenen und Kindern nur durch den Pathologen garantiert werden kann „Die Entwicklung der Neonatologie und Geburtshilfe hat die Bedeutung der Kinderpathologie nochmals verstärkt: Aus der Pädonpathologie ist eine EmbryoFetoPädonpathologie geworden, eine Pathologie der Entwicklung. Dadurch ist eine noch stärkere dynamische Komponente dazugekommen: Die Pathologie des sich entwickelnden Embryos und Feten erfordert nochmals ganz andere Kenntnisse als diejenigen der doch eher statischen Erwachsenenpathologie“.

In der Konsequenz müssen folgende Fragen beantwortet werden:

- Wer soll die Qualitätssicherung der pränatalen Diagnostik insbesondere im Kontext von Schwangerschaftsunterbrechungen vornehmen, wenn nicht der Pathologe?
- Wie können pränatalinvasive Verfahren optimiert werden ohne die Hilfe der Pathologie?
- Was kann der Pathologe tun, um den gewachsenen klinischen Forderungen gerecht zu werden?
- Welche Techniken kann er nutzen, wie den Computer einsetzen und wie soll er seine Autopsieberichte erstellen?

Damit wird klar, dass eine Standortbestimmung der Autopsie von Feten, wie in der vorliegenden Arbeit vorgelegt, dringend notwendig ist.

5.2. Realisierbarkeit des Anforderungskatalogs

Der Anforderungskatalog an eine moderne Autopsie von Feten stellt die Zusammenfassung der zentralen Aussagen der Arbeit dar. Mit der Realisierbarkeit des Anforderungskatalogs in der Routine könnte ein Standard etabliert werden, der es dem Pathologen ermöglicht, den klinischen Forderungen

gerecht zu werden. Nachfolgend werden die einzelnen Forderungen aus dem Blickwinkel der Routine heraus betrachtet.

Voraussetzungen

Die Forderung nach einem speziellen Arbeitsplatz wird vielfach erhoben (14. Arbeitsgespräch der Arbeitsgemeinschaft Kinderpathologie, Berlin 2000) und ist nur unter großen Qualitätseinbußen zu umgehen.

Einen derartigen Arbeitsplatz einzurichten, lohnt sich nur, wenn regelmäßig Autopsien von Feten durchgeführt werden. Es ist auch deshalb sinnvoll, Sektionen von Feten an bestimmten Instituten zusammenzufassen, an denen sich Pathologen mit speziellen Kenntnissen der Fetal bzw. Kinderpathologie befinden, d.h. die Entwicklungspathologie zu regionalisieren (Briner 2001).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Voraussetzungen für die Einrichtung von speziellen Arbeitsplätzen zur Autopsie von Feten, mit denen sich die aktuellen klinischen Forderungen erfüllen lassen, eigentlich nur an Hochschuleinrichtungen und großen Instituten gegeben sind, die sich in Nachbarschaft von Prä und Perinatalmedizin befinden.

Autopsieplanung entsprechend pränataler Befunde

Zur Durchführung einer Autopsie sind die pränatalen Befunde (wenn vorhanden) einzubeziehen.

Es wird vorgeschlagen, dass alle sonographischen Befunde auch in Form der Ultraschallbilder vorliegen sollen. Dies erfordert auf der einen Seite, dass die Ultraschallbilder in einer Datenbank abgelegt und dem Pathologen zugänglich gemacht werden können und auf der anderen Seite, dass der Pathologe die Ultraschallbilder interpretieren kann, um sie im Rahmen seiner Autopsieplanung berücksichtigen zu können.

Prinzipiell ist diese Forderung insbesondere an Hochschuleinrichtungen eher realisierbar, da dort im Rahmen der Facharztausbildung ein klinisches Jahr gefordert wird und dieses in einem pränataldiagnostischen Funktionsbereich durchgeführt werden kann.

Die Forderung nach Festlegung der Autopsiestrategie in einer Weise, dass zu allen pränatalen Befunden Stellung bezogen werden kann, ist vornehmlich eine Frage von Ausbildung und Erfahrung. Im Fall einer vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung steht schon aus juristischen Gründen die Sicherung der Abbruchdiagnose oder deren Korrektur im Mittelpunkt der Autopsieplanung (Rehder 1983).

Müntefering, Dallenbach-Hellweg und Ratschek 1988 hielten die Einteilung des Abortmaterials nach pathologisch-deskriptiven Kriterien für überholt, da klinisch-anamnestische Angaben und zytogenetische Untersuchungsergebnisse für die Klärung der Abortursache und die Beurteilung der pränataldiagnostischen Entscheidungen von großer Bedeutung sind (Müntefering et al. 1988).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass eine Autopsie ohne die Kenntnis der pränatal-sonographischen und zytogenetischen Befunde ggf. nicht adäquat durchgeführt werden kann.

Durchführung einer gezielten Autopsie des Feten

Wir haben uns in den letzten Jahren beschäftigt, wie eine Standardautopsie, entsprechend den klinischen Befunden modifiziert werden muss (Tennstedt und Vogel 2000d).

Grundsätzlich wurde dies bereits 1982 von Födisch gefordert, der die Bedeutung der Teratologie für die klinische Orientierung einer Autopsie hervorhob und sie mit der morphologischen Onkologie verglich. Er fordert für jegliche klinische Diagnose, gleich zu welchem Zeitpunkt und mit welcher Methodik gestellt, ein pathologisch-anatomisches Korrelat. 1984 wird von Böhm darauf hingewiesen, dass bei der Sektion von Feten bei Vorliegen von Fehlbildungen und komplexen Entwicklungsstörungen, die sonst üblichen Regeln der Obduktionstechnik für eine Erwachsenensektion nicht eingehalten werden können, ohne wesentliche Befunde zu zerstören.

Dass die bildliche Dokumentation als wesentlich erachtet wird, zeigt sich allein schon daran, dass in 15 von 21 Autopsieprotokollen deutscher Hochschulinsitute eine Bilddokumentation vorgesehen ist. Die hier erhobene Forderung nach obligater Bilddokumentation während der Sektion in einer für den Kliniker zugänglichen Datenbank ermöglicht eine qualitativ hochwertige Diskussion der Fälle, auch wenn der Kliniker zur Demonstration des Falles im Sektionssaal nicht anwesend sein konnte. Darüber hinaus bietet dies die Möglichkeit, diese Bilder im Rahmen einer **telepathologischen Konsultation** zu nutzen (Wehrstedt et al. 2000a, b). Die sich damit öffnenden Möglichkeiten werden im Abschnitt 5.6 diskutiert. **Messungen** müssen während der Autopsie vorgenommen werden. Spätere Messungen an Bildern sind wegen der Reduktion von 3D auf 2D nur in Ausnahmefällen nicht verfälscht. Die Messungen sollten auf relevante Sachverhalte und durch den Ultraschall vorgelegte

Vergleichsmessungen konzentriert werden (Tennstedt et al. 1997, 2000b). So ist z.B. eine pathomorphologische Korrelation von pränatal sonographisch darstellbaren echogenen Herden in fetalen Herzen nur möglich, wenn gezielt die betroffenen Papillarmuskeln oder das ventrikuläre Myokard eingebettet und in Serienschnitten mikroskopisch aufgearbeitet werden (Roberts und Genest 1992, Brown et al. 1994, Tennstedt et al. 2000c). Der Einsatz **adäquater Technik** (Stereomikroskop, Organ bzw. segmenteinfaltung mit Aufarbeitung in Serienschnitten und Mikroskopie) in Abhängigkeit vom Alter des Fetus scheint eine Selbstverständlichkeit zu sein (Tennstedt et al. 2000a). Ein Stereomikroskop muss zur Grundausstattung obligat gefordert werden.

Elektronische Dokumentation im abschließenden Autopsiebericht

Durch den Einzug von Abteilungsinformationssystemen in mehr oder weniger allen Kliniken ist die elektronische Dokumentation zum Standard geworden. Dazu gehört auch die elektronische Speicherung relevanter prä und perinataler interdisziplinärer Befunde (Ultraschallbilder, Radiogramme, Karyogramme), (Tennstedt et al. 1997). Über das Krankenhausinformationssystem sind die vielen Einzelbefunde der Abteilungen konkreten Patienten zuordenbar. Auf dieser Grundlage können Befunde zwischen verschiedenen Abteilungen ausgetauscht werden, z.B. über HL7 Schnittstellen (NguyenDobinsky und Hufnagel 1997).

Im einfachsten Fall können die abteilungseigenen Datenbanken der Beteiligten für externe Nutzer über das Netzwerk freigegeben werden. So kann sich der Pathologe etwa in die Datenbank des Funktionsbereiches „Pränatale Diagnostik und Therapie“ einwählen, wobei sein „Login“ immer nur Leserrechte zuordnet. Um Pränatalbefunde als Pathologe verstehen zu können, sind Vorkenntnisse auf dem Gebiet der Pränatalmedizin notwendig. Im zweiten Schritt bedeutet dies, dass die Befunde des Pathologen sehr schnell von den am konkreten Fall beteiligten Kollegen gelesen und auch elektronisch genutzt werden können. Neben der Nutzung im Rahmen der Routinediagnostik, ist dies beispielsweise auch hilfreich bei der Suche nach Referenzfällen in der eigenen Datenbank. Um dies zu ermöglichen, muss eine standardisierte Technologie Verwendung finden (Tietz, Dissertation 2000).

Die kommerziell verfügbaren Datenbanken dienen entweder der einfachen Verwaltung klinischer Daten oder stellen in enzyklopädischer Art und Weise Wissen in Bild und Text bereit (A computer based handbook and atlas of pathology (Jansen et al. 1989), Computer systems in dysmorphology (Evans 1995), Construction of the diagnostic encyclopedia workstation (Jansen et al. 1989), and A knowledge acquisition tool in analytic pathology based on multimedia relational database (Datta und Rodenacker 1994). Beide Ansätze lösen jedoch die Probleme der modernen Fetalautopsie nicht.

Aus Sicht des Pathologen ist die elektronische Dokumentation vor allem deshalb wichtig, weil sie einerseits die Basis zur Formulierung telepathologischer Anfragen darstellt (Tennstedt et al. 2000b) und andererseits die Recherche in den eigenen Fällen derart beschleunigt, dass sie im Rahmen der Autopsie realisiert werden kann.

Die bildliche Dokumentation hat eine längere Tradition. In erster Linie dienten die Bilder der Dokumentation im Autopsiebericht, das Interesse der Kliniker war eher gering. Der Pathologe stellt die auffälligen Organbefunde durch die Präparation dar, die direkt am Objekt präsentiert werden konnten oder später anhand der Photographien zu rekonstruieren waren. Die fotografisch dokumentierten pathologischen Befunde konnten dem Kliniker jeder Zeit präsentiert werden.

Bereitstellung des Autopsieberichtes/ Falldiskussion mit den Klinikern

Ein kurzes Zeitintervall zwischen dem Eintreffen des Feten in der Pathologie und der Fertigstellung des Autopsieprotokolls ist die Voraussetzung zur interdisziplinären Falldiskussion mit positivem Effekt für beide Seiten (Tennstedt et al. 1997). Wegen der großen Zahl an Ultraschalluntersuchungen gerät ein Fall beim Kliniker schneller in Vergessenheit als beim Pathologen.

Gerade die elektronische Dokumentation kann einen Geschwindigkeits- und damit Qualitätsgewinn bringen. Falls sich kaum Diskrepanzen zwischen den Befunden der einzelnen Disziplinen ergeben, so kann auf eine Fallvorstellung durchaus verzichtet werden, wenn ein wohldokumentierter bebildeter Autopsiebericht elektronisch vorliegt.

Ins Zentrum der Diskussion mit den Klinikern kann dann die Fehleranalyse bei diskrepanten Befunden rücken, denn hier geht es um den Prozess der Qualitätssicherung. Eine gemeinsame Kategorisierung der Fehler (s. 3.3) kann bei der systematischen Verbesserung des perinatalen Managements von entscheidender Bedeutung sein. Dies wird sich mit der Einführung der Diagnosis Related Groups (DRG's), (Arnold et al. 2000, Keil 2001, Stein 2001) noch entscheidend verstärken.

Der vorgeschlagene Anforderungskatalog an die Autopsie von Feten (s. 4.4) lässt sich nur unter den Bedingungen einer Regionalisierung der Entwicklungspathologie an größeren medizinischen Einrichtungen mit einer Perinatalmedizin realisieren. Genau in diese Hände gehören die Sektionen

von Feten, um eine Qualitätskontrolle, die dieses Prädikat verdient, realisieren zu können. In der Konsequenz wird insbesondere die DRGEinführung genau diese Zentralisierung erzwingen.

5.3. Strategien bei der Sektion von Feten

StrategieKonzept

Im Anforderungskatalog (s. 4.4) wurde besonderes Gewicht auf die Autopsieplanung entsprechend pränataler Befunde gelegt. Soll zu den entscheidenden pränatalen Befunden fundiert Stellung bezogen werden, ohne die übrigen pränatalen Befunde außer Acht zu lassen und gleichzeitig systematisch zu vergleichen, um keine entscheidenden, nicht pränatal diagnostizierten Befunde zu übersehen, kommt man ohne eine Strategie für die Autopsie nicht aus (Tennstedt und Vogel 2000d). Die Autopsiestrategie ist damit entscheidend für die Umsetzung des Anforderungskatalogs.

Logische Struktur der Autopsiestrategie

Die vorgeschlagene Autopsiestrategie geht von einem standardisierten Vorgehen aus, welches in Abhängigkeit von pränatalen Befunden und während der Autopsie gesicherten Befunden zu modifizieren ist. Diese Form der Strategie lässt sich in einem einfachen hierarchischen Entscheidungsbaum darstellen, der aus immer gleichen Elementen zusammengesetzt ist (Abb. 36).

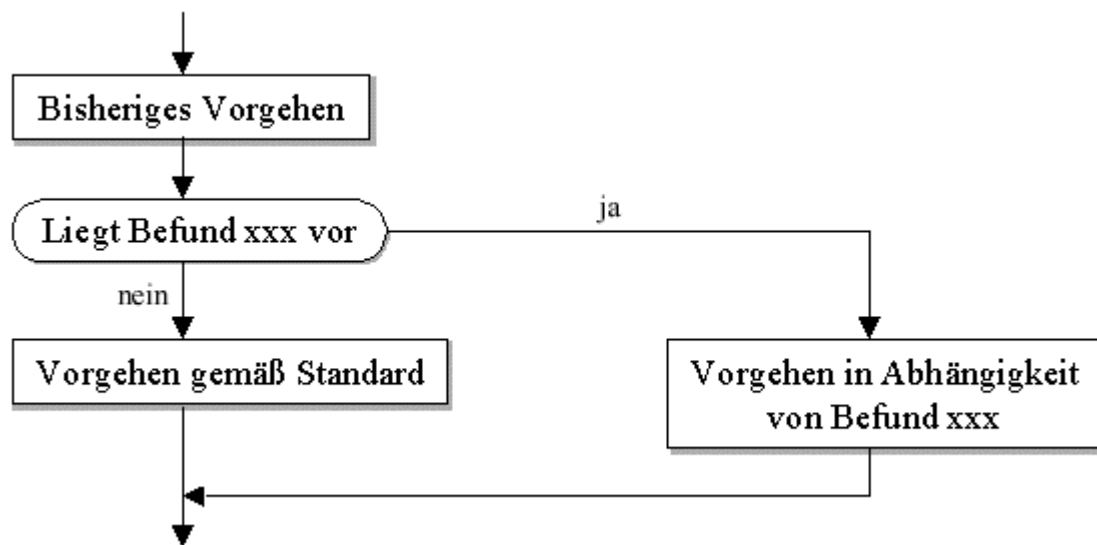


Abb. 36: Hierarchischer Entscheidungsbaum der Autopsiestrategie

Sehr erfahrene Pathologen verfahren intuitiv entsprechend einer derartigen Strategie. Wegen der Komplexität der dahinter verborgenen embryologischen, ätiologischen, genetischen, morphologischen und autopsiepraktischen Sachverhalte, erschließt sich diese Strategie dem selten Feten sezierenden Pathologen bzw. dem Ausbildungsassistenten nicht. Es ergibt sich daraus die Forderung, die Autopsiestrategie so zu dokumentieren, dass sie anwendungsbereit vorliegt (Tennstedt und Vogel 2000d).

Die Autopsie lässt sich nach inhaltlichmethodischen Gesichtspunkten unterteilen (Abb. 37).

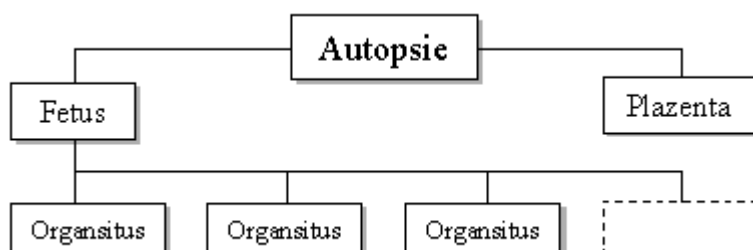


Abb. 37: Unterteilung der Autopsie eines Fetus

In analoger Weise lässt sich die Autopsiestrategie in Teilstrategien zerlegen (s. hierzu 4.5.2 Strategie bei Herzfehlbildungen). Ohne explizit auf dieses Konzept einzugehen, bedienen sich die Autoren dieser Vorgehensweise (s. 4.3.1 internationale Richtlinien z.B. Sheaff und Hopster 2001).

Genetischer Kontext

Neben den oben diskutierten Auswirkungen der Weiterentwicklung der pränatalen Diagnostik und Therapie auf die Autopsiestrategie, kommt der größere Anpassungsdruck durch die Genetik im Rahmen der Erkennung der genetischen Ursachen von Syndromen und Fehlbildungen (Wiedemann und Kunze 1995, Adler et al. 1997, Buselmaier und Tariverdian 1999, Witkowski et al. 1999). Infolgedessen muss für die Zukunft eine kontinuierliche Anpassung der Autopsiestrategien an die aktuelle klinische Entwicklung gefordert werden.

Einführung der DRG's

Bei der Einführung der DRG's (Arnold et al. 2000, Keil 2001, Stein 2001) liegt ein Schwerpunkt auf der Qualitätskontrolle. Genau für diese Qualitätskontrolle bieten der Anforderungskatalog und die Autopsiestrategie eine mögliche Messlatte für die Einschätzung der Qualität der Sektionen von Feten.

Teilstrategien

Auf die im Rahmen des Ergebnisteils angegebenen bzw. vorgestellten aktuellen Teilstrategien (kardiovaskuläres System, zentrales Nervensystem, Respirationstrakt etc., s. 4.5.1), soll in der Diskussion nicht explizit eingegangen werden, da sich diese in Abhängigkeit von Einzelergebnissen in einer ständigen Fortentwicklung befinden, die zu der oben geforderten schnelleren Anpassung der Richtlinien Anlass gibt.

5.4. Vergleich pränataler und autoptischer Untersuchungsergebnisse

Sowohl für den Pathologen als auch für den Pränataldiagnostiker ist dies eine zentrale Frage, deren Beantwortung Form und Inhalt der interdisziplinären Arbeit entscheidend beeinflusst. Infolgedessen finden sich in der Literatur zahlreiche Veröffentlichungen, die sich retrospektiv mit der fetalpathologischen Validierung pränatalsonographisch erhobener Befunde beschäftigen. Sie spiegeln das Interesse des Kliniklers nach Validierung insbesondere bei unklarer Befundlage oder seltenen Krankheitsbildern wider (Rutledge et al. 1986; Hill et al. 1989; Fox 1998; Vuljanik et al. 1998, Wright et al. 1998, Sun et al. 1999, Isaksen et al. 2000b).

Die Zusammenhänge und Korrelationen pränataler und fetalpathologischer Diagnosen wurden anhand von Falldemonstrationen oder in größeren Evaluationsstudien untersucht. Evaluationsstudien publizierten u.a. ShenSchwartz et al. 1989; Chescheir und Reitnauer 1994; Keeling 1989, Manchester et al. 1988; Weston et al. 1993; Medeira et al. 1994. Sie beschäftigen sich in erster Linie mit der Überprüfung der Indikationen zum vorzeitigen Schwangerschaftsabbruch (Isaksen et al. 1998, 1999 und 2000a; Carroll et al. 2000) und der Epidemiologie pränataler Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen (Empfehlung der Bundesärztekammer 1993; QueißerLuft et al. 1994).

In einer retrospektiven Vergleichsstudie zwischen pränatalsonographischen und postmortalen Befunden (Tennstedt et al. 1998) konnte gezeigt werden, dass in 144 Fällen (78%) die pränatalen Diagnosen komplett postmortal bestätigt werden konnten. Das korreliert mit anderen Studien (Vogel 1997, Sun et al. 1999, Isaksen et al. 2000b). Die Untersuchungen von ShenSchwartz et al. (1989) zeigten, dass durch die Autopsie zusätzliche signifikante Anomalien in 46% der Fälle gefunden wurden. Es ist allgemein bekannt, dass die Qualität der pränatalen Diagnosen von der technischen Ausstattung und den Erfahrungen der Pränataldiagnostiker abhängen. Bisher hat keine Studie den Einfluss der Qualität der technischen Geräte und des Erfahrungswertes der Pränataldiagnostiker auf die pränatalsonographische Befundung untersucht.

Kategorisierung von Fehlerursachen

So ist keine Arbeit bekannt, die sich gezielt mit einer Kategorisierung der Fehlerursachen in fachspezifische, technische, zeit und ablaufabhängige, fallspezifische und subjektive Faktoren beschäftigt. Dies ist jedoch eine Voraussetzung, um Verbesserungen vorzuschlagen. Leider sind sich in der Regel weder die Pathologen noch die Pränataldiagnostiker darüber vollständig im Klaren, welche Mittel und Möglichkeiten dem jeweiligen Partner zur Verfügung stehen und wie sich der fallspezifische Kontext auf die Diagnostik auswirkt. Eine unkritische Zählung falschnegativer pränataler Befunde etwa unterschlägt das differente Ziel des Pränataldiagnostikers zur maximalen Sicherung des Abbruchbefundes bei gleichzeitiger Unterlassung weiterer Diagnostik.

Die teilweise erheblichen Unterschiede zwischen den o.g. Studien haben ihre Ursache nicht nur in den unterschiedlichen Fallspektren, technischen Ausrüstungen und Erfahrungen der Untersucher, sondern auch in einer mangelhaften methodischen Qualität der Studien selbst. In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb Wert darauf gelegt, den Kontext der Studie klar zu bestimmen (s. Hypothesen zur retrospektiven Studie in Abschnitt 3.3), um mögliche Fehlinterpretationen zu vermeiden (s. Tab. 17 Ergebnisse des Vergleichs der Diagnosen).

Fehlerursachen und die Vermeidung von Fehlern

Bei der Analyse der Fehlerursachen liegt der Schwerpunkt in der Vermeidung zukünftiger Fehler. Dies kann etwa durch interdisziplinäre Weiterbildung/ Wissensaustausch/ Konsultation (fachspezifische Faktoren), Verbesserung der Technik (technische Faktoren), organisatorische Verbesserungen (zeit und ablaufabhängige Faktoren) oder Weiterbildung in Pathologie (subjektive Faktoren) erfolgen.

In der vorgestellten Studie spielten eine Reihe von Faktoren überhaupt keine Rolle. Dies lag insbesondere an dem universitären Umfeld, welches einen hohen Ausbildungsstand und Einsatz modernster Technik sicherte.

Falschpositive pränatale Diagnosen

Betrachtet man die besonders relevanten falschpositiven Diagnosen, so lag deren Anteil bei 12% (42 von 338). Es waren keine Abbruchdiagnosen darunter. Erwartungsgemäß lag dieser Anteil bei den Verdachtsdiagnosen höher (30%, 14 von 47). Die falschpositiven Diagnosen haben fast ausschließlich Probleme bei Erkennbarkeit und Darstellbarkeit zur Ursache. Diese Probleme lassen sich nur durch weitere technische Innovationen lösen, die die Erkennbarkeitsgrenzen in noch frühere Schwangerschaftswochen verschieben lassen bzw. für die Fruchtwassermangel oder Adipositas keine Rolle spielen.

Falschnegative pränatale Diagnosen

Für den Pathologen ist der Anteil falschnegativer Diagnosen besonders deshalb ausgesprochen wichtig, weil er trotz negativer pränataler Befunde hier besonders aufmerksam vorgehen muss. Der Anteil an falschnegativen Diagnosen betrug 22% und lag damit höher als der Anteil der falschpositiven Diagnosen, der 12% betrug. Die Ursachen falschnegativer Diagnosen sind mit den falschpositiven Diagnosen so gut wie identisch (Erkennbarkeitsgrenzen und schwangerschaftsabhängige Befunddarstellbarkeit, s. 4.2).

Anhand der retrospektiven Studien war festzustellen, dass die häufigsten falschnegativen pränatalen Diagnosen in abnehmender Häufigkeit das Urogenitalsystems (22 von 75 Diagnosen), das Skelettsystems (17 von 22 Diagnosen) und das respiratorischen Systems (9 von 22 Diagnosen) betreffen.

Im Gegensatz dazu, betrafen die häufigsten falschpositiven pränatalen Diagnosen das kardiovaskuläre System (14 von 42 Diagnosen).

Zusätzliche Diagnosen

Bei einem Fünftel der Diagnosen handelte es sich um zusätzliche Diagnosen. In 36 Fällen (20%) wurden postmortal zusätzliche Fehlbildungen nachgewiesen, die pränatal fehlinterpretiert oder nicht diagnostiziert wurden, z.B. lumbale Neuralrohrdefekte, Holoprosenzephalie, Aortenklappenatresie, multizystische Nierendysplasie, Hydronephrose, Lungenhypoplasie u.a.. In einigen Fällen konnten die Ursachen dafür eindeutig nachgewiesen werden, z.B. wegen maternaler Adipositas, eines Poly oder Oligohydramnions.

Nicht verifizierbare Diagnosen

Im Gegensatz zu den physikalischen und entwicklungsbedingten Gründen der falschpositiven und falschnegativen Diagnosen, waren die Fehlerursachen der nicht verifizierbaren Diagnosen hauptsächlich ablauf und lagerungsbedingt (geburtstraumatisch, transportbedingt, Autolyse, Mazeration).

Im Ergebnis der vorliegenden Studie wurde im Rahmen einer interdisziplinären Diskussion eine Straffung des organisatorischen Ablaufes beschlossen, um den Anteil nicht verifizierbarer Diagnosen an der Charité zu senken.

Schweregrade von Fehlbildungen

Eine Einteilung der Fehlbildungen in Schweregrade (Signifikanzbewertung) ist leider nicht so einfach möglich. Parameter zur Graduierung der Schweregrade von Fehlbildungen liegen in der Literatur nicht vor. Aus pathomorphologischer Sicht wäre eine Einteilung in die folgenden drei Schweregrade denkbar:

- *hoher Schweregrad*: Fetus nicht lebensfähig,
- *mittlerer Schweregrad*: Fetus mit schwerer funktioneller Beeinträchtigung,
- *leichter Schweregrad*: Fetus mit geringer funktioneller Beeinträchtigung.

Dieser Vorschlag einer pathomorphologischen Einteilung der Schweregrade von Fehlbildungen aus autoptischer Sicht lässt sich aber nicht ohne weiteres auf die Pränatalmedizin übertragen, da hier z.B.

ethische, psychische, individuelle und gesellschaftliche Aspekte erheblichen Einfluss auf die Indikation der jeweiligen Schwangerschaftsbeendigung haben. Dabei ist auch zu berücksichtigen, ob es sich um eine einzelne Fehlbildung oder multiple Fehlbildungen handelt und ob eine chromosomale Aberration unterschiedlicher Prognose vorliegt.

Qualitätskontrolle

Eine fundierte Qualitätskontrolle kommt ohne eine Kategorisierung der Fehlerursachen nicht aus. In der vorgestellten retrospektiven Studie an einer Hochschule spielen viele Fehlerursachen keine Rolle. Dies sieht in der Praxis peripherer Krankenhäuser und niedergelassener Spezialisten schon anders aus. Genau unter diesen Bedingungen führt eine Evaluierung unter Berücksichtigung der in der vorliegenden Arbeit eingeführten Kategorien von Fehlerursachen zu einer klaren Aufdeckung der Verbesserungsmöglichkeiten der Zusammenarbeit von Pränataldiagnostikern und Pathologen.

5.5. Stand der Autopsie von Feten in der Bundesrepublik

Mit der Veröffentlichung der Monographie von Essbach 1961 („Paidopathologie; Kyematopathien, Neogonopathien, Thelamonopathien“) erfolgte erstmalig seit den Publikationen von Birnbaum (1909) und Schwalbe (1906) auch eine zeitgemäße Darstellung vorgeburtlicher Entwicklungspathologien. Auch international wurde nur wenig auf diesem Gebiet veröffentlicht: von der Amerikanerin Potter „Pathology of the Fetus and the Newborn“ (1952), die „Études de Pathologie foetale et néonatale“ des Franzosen Sorba (1948), „Fetal and Neonatal Pathology“ von Morrison (1952) und die „Pathology of the fetus and placenta“ des Japaners Mizuno (1961).

Gegenüber der rasanten Entwicklung und Verbreitung der pränatalen Diagnostik seit den 60er Jahren (Saling 1988, Chambers 1992, Chaoui et al. 1994a) erfolgte eine konkordante Entwicklung der Fetalpathologie nur in wenigen Zentren (Kloos und Vogel 1974, Födisch 1982, Rehder 1983). Dies spiegelt sich auch in der gegenwärtigen Dokumentation der Autopsien in Pathologischen Instituten deutscher Universitäten wieder.

Zur Zeit ist es noch an ca. 25% der Pathologischen Institute deutscher Universitäten üblich, an einem Fetus mit Fehlbildungen eine „Standardobduktion“ analog der Erwachsenenautopsie einschließlich einer entsprechenden Protokollierung vorzunehmen. Diese Vorgehensweise genügt den heutigen klinischen Forderungen nicht mehr.

Die Erfüllung der klinischen Forderung nach Gegenüberstellung von klinischen und autopsischen Befunden ist grundsätzlich möglich, wurde jedoch leider nur in drei Protokollen (14%) realisiert. Durch die Verwendung einer Datenbank kann dies gut realisiert werden. Darüber hinaus kann der Befundausdruck an den aktuellen Fall angepasst werden. Bilder lassen sich in Datenbanken sehr gut verwalten und recherchieren.

Bilder zur Verdeutlichung morphologischer Auffälligkeiten finden sich in zwei Dritteln aller Protokolle, wobei nur in 2 Fällen eine gemeinsame Darstellung mit dem schriftlichen Befund erfolgte.

Auch in den untersuchten Musterprotokollen (s. 4.3.2) erfolgt keine direkte Gegenüberstellung von pränatalen und pathologischen Befunden. Der Schwerpunkt liegt dort auf der ausführlichen Integration der klinischen Befunde und der besonderen Berücksichtigung klinischer Fragestellungen und folgt dabei der „problemorientierten Autopsie“ (Becker 1981, Lefer 1981, Kjaer und Graem 1990). Die klinischen Forderungen sollen durch das „Abarbeiten“ einer klinischen „Problemliste“ in der Autopsie erfüllt werden. Die Notwendigkeit für die besondere Herausstellung des klinischen Bezuges wurde aus der damaligen Kritik an einer unzureichenden Berücksichtigung der vitalen Ätiopathogenese in der pathologischmorphologischen Diagnose abgeleitet. Deren Berechtigung zeigt sich in der vielfach immer noch unzureichenden Integration klinischer Informationen (Befunde, Fragen) in die fetalautopsische Dokumentation.

Die Strukturierung, Standardisierung und Archivierung der Autopsieprotokolle orientiert sich zur Zeit in den meisten Fällen nicht an einer weiteren interdisziplinären Nutzung der Befunddaten. So besteht zur Zeit der paradoxe Zustand, dass in den großen internationalen Fehlbildungsdatenbanken Fälle mit einer geringen, zweistelligen Fallzahl dokumentiert sind, die im Obduktionsgut eines Universitätsklinikums viel häufiger auftreten, jedoch nicht zentral erfasst und ausgewertet werden. Die Häufigkeit von Fehlbildungen wird deshalb anhand von für Deutschland nicht repräsentativen Untersuchungen eingeschätzt (z.B. basiert POSSUM auf der australischen Population).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die derzeitige Autopsiedokumentation in der Fetalpathologie den klinischen Forderungen nicht gerecht wird. Gleiches gilt mit einigen Abstrichen auch für die verfügbaren Standards. Ohne eine Standardisierung der Autopsiemethodik sowie die Nutzung moderner Datenbanken ist die Erfüllung der klinischen Forderungen jedoch kaum realisierbar.

Trotz zunehmender Bedeutung der Zytogenetik und Molekularzytogenetik bleibt die Autopsie der „Goldstandard“ für die Qualitätskontrolle der pränatalen Diagnostik. Die Bedeutung der Fetalpathologie für die Klinik hängt wesentlich von der Berücksichtigung der klinischen Forderungen ab (Hickey et al. 1995, Keen 1995, Waldron 1995).

Es müssen Formen der Dokumentation und des Informationsaustausches etabliert werden, die den Informationsfluss zwischen Klinik und Fetalpathologie in beiden Richtungen dynamisieren und eine flexible Anpassung der fallbezogenen Methodik ermöglichen (s. 4.3).

5.6. Nutzung der Telepathologie

Die Telepathologie auf dem Weg in die Routine

Die Telepathologie hat in den letzten Jahren zunehmend Eingang in die Routine gefunden. An einer großen Serie (2000 Fälle), konnten Dunn et al. (1999) die Routinetauglichkeit unter Beweis stellen. In einer Reihe von Übersichtsarbeiten wurden die verschiedenen Aspekte der Telepathologie beleuchtet (Kayser et al. 1995a, Weinstein et al. 1997, Kayser et al. 1999, Dietel et al. 2000ac, Hufnagl et al. 2000b).

Vorreiter bei der Einführung telepathologischer Arbeitsweisen in die Routine sind die skandinavischen Länder (Nordrum et al. 1991, Nordrum und Eide 1995, Elford 1997). Aber auch in Deutschland hat die anfangs eher ablehnende Haltung einer Aufbruchstimmung Platz gemacht., die u.a. zur Ausarbeitung einer gemeinsamen Richtlinie des Berufsverbandes, der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und der IAP (Deutsche Sektion) geführt haben (Arbeitspapier zur Telepathologie, Berufsverband Deutscher Pathologen, 2000).

An der Charité wurden mehrere Telepathologiesysteme entwickelt. Nach intensiven Studien werden diese für die Schnellschnittdiagnostik und das Einholen einer zweiten Meinung eingesetzt (Hufnagl et al. 2000c).

Anforderungen an die Bildqualität

Für die Anwendung telepathologischer Techniken in der Routine muss ein hinreichend schneller Datentransfer erfolgen und die Daten müssen in akzeptabler Qualität übertragen werden (Kayser et al. 1995, Bittorf 1997, Della Mea 1998, Kayser et al. 1999, Marcelo 2000 u.a.). Für eine schnelle Bildübertragung und eine für die Diagnostik akzeptable Bildqualität müssen die Auflösung der Bilder und die Bildkompression optimiert werden (Bittorf et al. 1997). Doolittle et al. (1997) verminderten die Dateigröße durch Reduktion des Farbumfanges.

Eikelboom et al. (2001) untersuchten den Einfluss von JPEG und WAVELET**Kompression** auf die Bildqualität von Augenhintergrundbildern in der Ophthalmologie. Dabei untersuchten sie die komprimierten Bilder auf objektive und subjektive Unterschiede. Als objektives Kriterium diente der Route Mean Square Error. Sie stellten fest, dass der RMS ein guter Parameter für die objektive Messung der Bildqualität nach vorangegangener Kompression ist. Es gibt jedoch keine Richtlinien hinsichtlich eines akzeptablen RMSWertes. Allerdings existiert eine Studie, in welcher der Zusammenhang zwischen RMS und dem Grad der diagnostischen Qualität von Bildern untersucht wird (Lattner et al. 1996). Die Ergebnisse offenbaren die Korrelation zwischen RMS und diagnostischer Sicherheit.

Eikelboom et al. (2001) ermittelten, dass JPEGKompression eines 1,5 MB großen Ausgangsbildes bis zu einer Kompressionsrate von 1:52 ohne sichtbaren Qualitätsverlust möglich war. Die WAVELET-Kompression erreichte bei dem gleichen Ausgangsbild eine Kompressionsrate von 1:68 ohne sichtbaren Qualitätsverlust.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen sich relativ gut mit denen von Eikelboom et al. vergleichen, da ebenfalls mit JPEG und WAVELETVerfahren komprimiert wurde. Allerdings konnte nicht festgestellt werden, welchen WAVELETFilter Eikelboom et al. verwendeten. Das JPEGVerfahren erlaubt bei dem vorliegenden 4,6 MB großen Ausgangsbild eine maximale Kompressionsrate von 1:170, jedoch mit sichtbaren Qualitätsverlusten (s. Abb. 34.a). Erst bei einer Kompressionsrate von 1:100 sind für die meisten Versuchsteilnehmer keine subjektiven Unterschiede wahrnehmbar. Das WAVELETVerfahren komprimiert dasselbe Ausgangsbild bis zu einer maximalen Kompressionsrate von 1:5750, aber ebenfalls mit subjektiv sichtbaren Qualitätseinbußen. Bei einer Kompressionsrate von 1:140 in der 0,5fachen Vergrößerung und bei einer Kompressionsrate von 1:100 in der 3,5fachen Vergrößerung können die meisten Teilnehmer keinen subjektiven Bildverlust im direkten Vergleich zum Original erkennen. Als objektive Qualitätskriterium der vorliegenden Arbeit fand der PSNRWert Verwendung. Dieser Wert lag bei der 50ProzentSchwelle für die JPEGKompression bei 38 dB und für WAVELET bei 40 dB (s. Tab. 25). Komprimierte Bilder mit einem PSNRWert kleiner 35 dB wurden von den meisten Teilnehmern als schlecht bewertet (JPEG und WAVELET). Insgesamt darf der

Qualitätsverlust nicht zu groß werden, d.h. die PSNR darf nicht unter 35 dB sinken. Beim Einhalten der angegebenen Werte (z.B. durch Voreinstellung innerhalb eines Telepathologiesystems) können Qualitätseinbußen durch Bildkompression verhindert werden.

Einsatz in der Fetalpathologie

Die zentrale Frage beim Einsatz der Telepathologie ist die nach ihrem konkreten Nutzen für den Sekanten. Eignet sich die Technik überhaupt für den Einsatz im Rahmen einer Sektion und welche Probleme können telepathologisch gelöst werden?

Im Zentrum der Anwendung der Telepathologie steht heute meist die Histologie. Die Makroskopie ist nur im Rahmen des Zuschnitts für die Schnellschnittdiagnostik von Bedeutung (Oberholzer et al. 1995, Kayser et al. 1995a, Schwarzmann et al. 1998, Dietel et al. 2000, Hufnagel et al. 2000c). In der Fetalpathologie spielt jedoch die Makroskopie die entscheidende Rolle.

Eine wesentliche Schwierigkeit bei der Darstellung makroskopischer Sachverhalte ist die anatomische Identität von Strukturen bei Detailaufnahmen. Wichtig ist deshalb eine effektive und verständliche Falldarstellung, so dass keine Missverständnisse bei der Befundinterpretation entstehen. Vergleichbare Probleme hat man im Rahmen des Einholens einer zweiten Meinung in der Histologie nicht.

Außer den eigenen Arbeiten (Wehrstedt et al. 2000a, b; Tennstedt et al. 2000b) sind bisher keine weiteren Anwendungen der Telepathologie in der Fetalpathologie bekannt geworden.

Konsultation während der Autopsie (online)

Die Ergebnisse der Studie an 10 Fällen unterschiedlicher Schweregrade (s. 4.6.2) zeigen, dass alle Fragen im Zusammenhang mit einer Sektion telepathologisch (online, Videokonferenz) genauso gut geklärt werden könnten, wie es konventionell (erfahrener Pathologe wird in den Sektionssaal gerufen) der Fall gewesen wäre. Da gerade in kleinen Einrichtungen kein entsprechend erfahrener Pathologe verfügbar ist, bleibt nur das Einschicken der Organe bzw. des Feten, wie dies in der Tabelle 30 dargestellt ist. Einer Zeit von 12 Stunden für die telepathologische Konsultation, stehen Tage für die konventionelle Konsultation über den Postweg gegenüber. Die Qualität der Bilder wurde als völlig ausreichend empfunden (Auflösung 762 x 508 Pixel). Durch Abspeicherung entsprechender Bilder konnte auch die Dokumentation der Konsultationen mit wenig Aufwand gesichert werden. Als besonders wichtig für die telepathologische Konsultation wurden folgende Faktoren empfunden:

- der direkte Audiokontakt zwischen den Partnern,
- der Wechsel von Videos zu Standbildern noch höherer Qualität,
- die Nutzung eines elektronischen Cursors als Zeiger sowie die
- Umschaltung zwischen Makroskop und Stereomikroskop.

Konsultation nach der Autopsie (offline)

Im Rahmen der Herzstudie (s. 4.6.3) konnte gezeigt werden, dass eine effektive und sichere Diagnostik am Beispiel angeborener Herzfehler unter Einsatz der Telepathologie prinzipiell möglich ist. Der hohe zeitliche Aufwand für Präparation, Präsentation und Falldarstellung wird relativiert, da die Anzahl der komplexen Herzfehler begrenzt ist (ca. 30 Fälle pro Jahr). Dieser zeitliche Mehraufwand von im Mittel 12 h pro Fall kann noch reduziert werden, wenn die eingesetzte PowerpointPräsentation durch ein HTMLFile ersetzt wird, welches direkt aus dem am Arbeitsplatz für Fetalpathologie seit 1995 eingesetzten elektronischen Befundverwaltungssystem PIA (Professional Image Archivierung, Viewpoint Bildverarbeitung GMBH, Gilching, Germany) erzeugt wird.

Ein Problem bei der Aufnahme makroskopischer Bilder ist die Tiefenschärfe in Abhängigkeit vom eingesetzten Objektiv. Im Gegensatz zum Mikroskopbild, welches bei einem ordnungsgemäß angefertigten histologischen Präparat immer in Gänze scharf fokussiert werden kann, hat man bei ausgedehnten makroskopischen Objekten auch unscharfe Bereiche in den Bildern. Unter anderem führte auch dieser Fakt trotz erheblichen Aufwandes bei der Strukturierung der Anfrage einschließlich des Anbringens ausführlicher anatomischer/pathomorphologischer Beschriftungen zu Rückfragen bei ca. 1/3 der Fälle. Alle Rückfragen konnten jedoch problemlos in der Regel durch Zusendung weiterer Bilder und Befundangaben beantwortet werden. Im Gegensatz zur oben dargestellten dynamischen Bildübertragung während der Autopsie sind die „Standbilder“ der Herzstudie schwerer interpretierbar. Hier könnte die Aufnahme kleiner Videosequenzen, einschließlich verbaler Präsentation eine erhebliche Verbesserung bringen. Diese Technik wird beispielsweise von Siemens erfolgreich für die Erstellung von so genannten „MultimediaBefunden“ zum Augenhintergrund eingesetzt (Schmidt et al. 2001).

Als besonders wichtig für diese Form der Konsultation wurden die folgenden Punkte angesehen:

- die Strukturierung der Fallpräsentation,
- die Beschriftung anatomischer Strukturen in Detailaufnahmen,
- das Verzeichnis anatomischer und pathomorphologischer Termini,
- der Einsatz eines Stereomikroskops und
- die Verwendung von Maßstäben in den Bildern.

Durch das Einholen einer zweiten Meinung bei einem Experten kann die Qualität der Diagnostik der Herzfehler erhöht werden, weil Obduzenten mit wenig Erfahrung auf diesem Spezialgebiet sich der Gefahr aussetzen, pathologische Befunde zu übersehen oder diese nicht richtig zu diagnostizieren. Die Zuordnung eines Befundes zu einem komplexen Herzfehler kann ebenfalls große Probleme bereiten.

Effekt des Einsatzes der Telepathologie

Durch den Einsatz der Telepathologie ist es möglich, mit verschiedenen Experten unabhängig von ihrer geographischen Entfernung, in Kontakt zu treten. Dies kann auch parallel erfolgen. Dies ist eine Möglichkeit, um in der Zukunft die wachsenden qualitativen Anforderungen an die Fetal und Kinderpathologie mit Blick auf die kleine Anzahl von Experten auf diesem Gebiet zu erfüllen.

Durch das Entstehen von Telepathologie Konsultationszentren im Internet (AFIP, UICCTPCC; Dietel, NguyenDobinsky und Hufnagl 2000) eröffnet sich eine weitere Möglichkeit, schnell und sicher zu einer zweiten Meinung zu gelangen.

5.7. Zukünftige Bedeutung einer klinisch orientierten Autopsie

Die Umsetzung einer klinisch orientierten Autopsie im Rahmen der aktuellen und weiter wachsenden Forderungen seitens der Klinik, kann nicht losgelöst von der nationalen Entwicklung der Kinderpathologie betrachtet werden.

Zum Vergleich zunächst eine kurze Charakterisierung der Situation in den angelsächsischen Ländern.

Die Entwicklung bzw. Struktur der Kinderpathologie in den USA und Großbritannien unterscheidet sich deutlich von der in Deutschland. Das betrifft sowohl die Aus und Weiterbildung auf dem Gebiet der Kinderpathologie, als auch die Einbindung der Kinderpathologen in die Struktur des Klinikums.

An den Universitäten der USA existieren „Departments of Pathology“, die dem jeweiligen „Children hospital“ zugeordnet sind. Derzeit umfasst die Ausbildung: 4 Jahre anatomische Pathologie, 1 klinisches Jahr und 1 Jahr Kinderpathologie nach einem zugelassenen Programm durch das „American Board of Pathology“ (Prof. E.S. Suarez, AFIP, persönliche Mitteilungen 2001).

Jährlich werden auf internationaler Ebene (in den USA und im englischsprachigen Raum) Weiterbildungen auf dem Gebiet der Kinderpathologie organisiert (z.B. International Paediatric Pathology Association). Im Hintergrund solcher Veranstaltungen stehen verschiedene Organisationen, wie z.B. die „Study Group for Complications of Perinatal Care“ und die „Society for Pediatric Pathology“. Wie in den USA werden im UK regelmäßig Weiterbildungen organisiert und Richtlinien für die fetal bzw. kinderpathologische Diagnostik erarbeitet (s. 4.3.1 internationale Richtlinien).

In Großbritannien gibt es an den Universitäten „Departments of Pediatric Pathology“, die mit dem jeweiligen „Hospital for Sick Children“ zusammenarbeiten. In diesen kinderpathologischen Instituten arbeiten Referenzpathologen auf dem Gebiet der Kinderpathologie, die sich während ihrer gesamten Arbeitszeit mit Kinderpathologie beschäftigen. Daneben gibt es Pathologen mit speziellen Kenntnissen auf dem Gebiet der Kinderpathologie, die einen bestimmten prozentualen Anteil ihrer Arbeitszeit in der paidopathologischen Diagnostik tätig sind (Royal College of Pathologists, persönliche Mitteilungen 1990).

Demgegenüber existieren eigenständige kinderpathologische Abteilungen an deutschen Universitäten nur noch in Berlin und in Mainz. Kinderpathologische Funktionsbereiche sind in wenigen pathologischen Instituten deutschsprachiger Universitäten (Freiburg, Magdeburg, Hamburg, Halle, Basel, Graz, Zürich) vorhanden.

In Deutschland gibt es bisher keine anerkannte Subspezialisierung auf dem Gebiet der Kinderpathologie. Bereits 1992 lag von Böhm ein Entwurf zu Richtlinien über den Inhalt der Weiterbildung mit dem Schwerpunkt der Kinder und Entwicklungspathologie vor.

Seit 1986 existiert die Arbeitsgemeinschaft deutschsprachiger Kinderpathologen unter dem Dach der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (Prof. N. Böhm, persönliche Mitteilung).

Im Rahmen der speziellen diagnostischen Aus und Weiterbildung für Fachärzte werden lediglich

wenige Schnittseminare von der Deutschen Abteilung der Internationalen Akademie für Pathologie angeboten: Differentialdiagnosen in der Kinderpathologie (Müntefering et al., Mainz), solide Tumoren des Kindesalters (Harms, Kiel und Schmidt, Mannheim), Plazenta in der Frühschwangerschaft (Müntefering, Mainz und Vogel, Berlin).

Wie bereits Briner (2001) hervorgehoben hat, ist aus der Pädopathologie eine EmbryoFeto-Pädopathologie geworden, eine Pathologie der Entwicklung, was sich aus dem Wandel in Geburtsmedizin und Neonatologie heraus erklärt.

Aus den klinischen Forderungen an die Autopsie von Feten lassen sich im Wesentlichen folgende Anforderungen an die Autopsiemethodik und deren Dokumentation ableiten:

- Die Durchführung der Autopsie an einem speziellen Arbeitsplatz mit elektronischer Datenbank und möglichst einer telepathologischen Einrichtung,
- die Festlegung einer Autopsiestrategie nach Information über Pränatalbefunde,
- die Durchführung der Autopsie nach internationalem Standard,
- die obligatorische Bilddokumentation von pathologischen Befunden und unauffälligen Autopsiebefunden bei Diskrepanz zu Pränatalbefunden,
- die elektronische Dokumentation der Befunde und Bilder im Autopsiebericht einschließlich einer standardisierten interdisziplinären Terminologie und
- die langfristige Asservierung von Organmaterial zur diagnostischen Abklärung seltener Erkrankungen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Entwicklung der Kinderpathologie in Deutschland in den letzten Jahren nicht so verlaufen ist, wie es angesichts der in der vorliegenden Arbeit dargelegten klinischen Forderungen notwendig wäre. So ist die Kinderpathologie auch nicht auf die Einführung der DRG's und die damit einhergehende Qualitätskontrolle der pränatalen Diagnostik vorbereitet. Die Umsetzung einer klinisch orientierten Autopsie ist dringend zu fordern, um die Autopsie als essentiellen Bestandteil perinataler Medizin weiter zu entwickeln. Andernfalls kann die Qualitätssicherung der pränatalen Diagnostik, insbesondere im Kontext von vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigungen von der Pathologie nicht geleistet werden.

6. Zusammenfassung

Die Rahmenbedingungen für die Autopsie von Feten haben sich in den letzten Jahren radikal verändert. Zwei Entwicklungen sind dabei von entscheidender Bedeutung:

1. Die Verfeinerung der Ultraschalltechniken erlaubt dem Pränataldiagnostiker eine morphologische Diagnostik, die zuvor eine unbestrittene Domäne der Pathologie war.
2. Für immer mehr Fehlbildungen werden genetische Ursachen gefunden.

Im Kontext hat sich eine rasante Entwicklung der Disziplinen „Pränatale Diagnostik“ und „Humangenetik“ ereignet. So erscheinen aus der Sicht des Pathologen immer detailliertere Fragen der Kliniker. Durch die Dopplersonographie sind die Pränataldiagnostiker darüber hinaus in die Lage versetzt worden, eine funktionelle Diagnostik zu betreiben, die dem Pathologen so nicht möglich ist.

Es besteht die Gefahr, dass Pränataldiagnostiker und Genetiker die Autopsie nur als Bestätigung pränataler Befunde oder nach vollständiger genetischer Klärung der Ursachen von Fehlbildungen als überflüssig ansehen.

Dem steht gegenüber, dass sich die Autopsie im gleichen Zeitabschnitt so gut wie nicht verändert hat.

Eine aktuelle Standortbestimmung der Autopsie von Feten, wie mit dieser Arbeit vorgelegt, erscheint deshalb dringend notwendig. Dies geschieht mit folgenden Zielen:

1. Darstellung der veränderten Forderungen an die Autopsie von Feten und Untersuchung des Autopsiestandards an universitären Instituten,
2. Vorgabe eines Anforderungskataloges für die Planung, Durchführung und Dokumentation einer klinisch orientierten Autopsie von Feten sowie
3. die Realisierbarkeit des Anforderungskataloges in der Praxis unter Nutzung informationstechnischer Methoden (z.B. der Telepathologie).

Zur Erfassung der aktuellen Forderungen an die Autopsie von Feten sowie des Status quo an den Universitäten, erfolgten:

- eine Studie zum Alter der Feten bei der Autopsie und
- eine Studie zur Auswertung von Autopsieprotokollen deutscher Universitäten.

Wegen der zentralen Bedeutung der Autopsie für die Qualitätssicherung in der pränatalen Diagnostik wurde weiterhin

- eine Studie zum methodischen Vergleich von sonographischer und autoptischer Diagnostik durchgeführt.

Zu den Einsatzmöglichkeiten der Telepathologie in der Fetalpathologie wurden drei Studien durchgeführt:

- Eine Kompressionsstudie zur Einschätzung der Bildqualität,
- die Autopsiestudie zur Evaluierung der Telepathologie online und
- die Herzstudie zur Evaluierung der Telepathologie offline.

Der Anteil der Feten, die vor Vollendung der 20. Schwangerschaftswoche zur Autopsie ins Institut für Pathologie der Charité gelangten, hat sich von 1988 (24%) bis 2000 (48%) ziemlich genau verdoppelt. Dies hat sowohl Konsequenzen für die eingesetzte Technik (Stereomikroskop, Videotechnik) als auch für die Sektionsstrategie (z.B. die Aufarbeitung in Serienschnitten).

Für den Vergleich von pränataler und autoptischer Diagnostik wurde eine Kategorisierung erarbeitet, die Diskrepanzen auf fachspezifische, technische, zeit und ablaufabhängige, fallspezifische sowie subjektive Faktoren zurückzuführen erlaubt.

Die besonders kritischen falschpositiven Befunde ließen sich alle auf technisch oder entwicklungsbedingte Erkennbarkeitsgrenzen zurückführen.

Die Autopsieprotokolle deutscher universitärer Institute widerspiegeln die aktuellen Forderungen der Pränatalmediziner kaum. Dies betrifft insbesondere die Ausnutzung pränataler Befunde (auch von US-Bildern) für die Autopsieplanung und die fehlende elektronische Bereitstellung der Autopsieprotokolle.

Der vorgeschlagene Anforderungskatalog geht mit folgenden Forderungen über die bisher übliche Form der Autopsie hinaus:

- Verwendung eines speziellen Arbeitsplatzes mit elektronischer Datenbank und telepathologischer Einrichtung,

- Vorlage aller pränatalsonographischen Befunden einschließlich der Ultraschallbilder,
- Wahl einer Autopsiestrategie zur Abklärung aller Pränatalbefunde bzw. Validierung der Abbruchindikation,
- bildliche Dokumentation aller pathologischen Autopsiebefunde sowie unauffälliger Befunde bei Diskrepanz zur Klinik,
- Vergleich pränatalsonographischer und autoptischer Befunde (identisch, falschpositiv, falsch-negativ etc.),
- Nutzung einer standardisierten Terminologie der interdisziplinären Befunde und
- die längerfristige Asservierung von Organewebe.

Die Telepathologie kann entscheidend zur Lösung von diagnostischen Problemen in der Fetalpathologie beitragen. In einer Serie von 10 Sektionen aus dem laufenden Routineeingang durch einen noch unerfahrenen Obduzenten wurde nachgewiesen, dass die telepathologisch erfolgte Anleitung der konventionellen Unterweisung nicht nachsteht, wenn die Grundtechnik der Autopsie beherrscht wird. Für 10 seltene Herzfehlbildungen konnte telepathologisch eine zweite Meinung erfolgreich eingeholt werden. Die Konsultationszeiten können dadurch von 24 Tagen auf 12 Stunden reduziert werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Entwicklung der Kinderpathologie in Deutschland in den letzten Jahren nicht so verlaufen ist, wie es angesichts der in der vorliegenden Arbeit dargelegten klinischen Forderungen notwendig gewesen wäre.

Die Arbeit fordert deshalb eine klinisch orientierte Autopsie von Feten, um die gestiegenen Anforderungen erfüllen zu können. Wenn es nicht gelingt, die Qualität der Autopsie von Feten in der Bundesrepublik Deutschland auf das von der Klinik geforderte Niveau zu heben, wird die Autopsie bedeutungslos werden.

Neben dem Einsatz moderner Technik nicht zuletzt für die Kommunikation mit den Pränatalmedizinerinnen sind eine adäquate Autopsiestrategie, die vorausschauende Asservierung von Material und die Nutzung der Telepathologie als essentiell zu fordern.

7. Literaturverzeichnis

- Achiron R, Heggesh J, Mashiach S, Lipitz S, Rotstein Z. 1998. Peripheral right pulmonary artery blood flow velocimetry: Doppler sonographic study of normal and abnormal fetuses. *J Ultrasound Med* 17: 687-692.
- Adler G, Burg G, Kunze J, Pongratz, Schinzel A, Spranger J, Leiber. Die klinischen Syndrome-Syndrome, Sequenzen und Symptomenkomplexe. 8. Aufl., Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1997.
- Albrecht G. 1979. Zur Entwicklung der Kinderpathologie im Rahmen der pathologischen Anatomie und der Pädiatrie. *Päd Grenzgeb* 18: 147-156.
- Anderson RH, Becker AE, Freedom RM, Macartney FJ, Quero-Jimenez M, Shinebourne AE, Wilkinson JL, Tynan M. 1984. Sequential Segmental Analysis of Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol* 5: 281-288.
- Arnold M, Litsch M, Schellschmidt H. Krankenhaus - Report 2000. Schwerpunkt: Vergütungsreform mit DRGs. Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York 2000.
- Baraitser M, Winter RM. The London Dysmorphology Database (LDDb). Oxford University Press, 1995.
- Battmann A, Knitza R, Janzen S, Fiedler F, Stock B, Schulz A, Knoblauch B. 2000. Telemedicine: application of telepathology-remote microscopy for intraoperative diagnoses on frozen sections. *Stud Health Technol Inform* 77: 1127-1130.
- Becker V. 1981. Problem-orientierte Autopsie. *Dtsch Med Wochenschr* 26: 843-845.
- Berufsverband Deutscher Pathologen e.V.. 1. Bundeskongress Pathologie Berlin des Berufsverbandes Deutscher Pathologen e.V., Berlin, 16.-18. März 2001.
- Birnbaum. R. Klinik der Mißbildungen und kongenitalen Erkrankungen des Fötus. Springer-Verlag, Berlin, 1909.
- Bittorf A, Fartasch M, Schuler G, Diepgen T L. 1997. Resolution requirements for digital images in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 37: 195-198.
- Blaas HG, Eik-Nes SH, Berg S. 2000. Three-dimensional fetal ultrasound. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 14: 611-627.
- Boeryd BR. 1995. Experience with distant pathology demonstrations for clinicians in hospitals without local pathologists through the Swedish telepathology work station. *Arch Anat Cytol Pathol* 43: 266-267.
- Böhm N. Kinderpathologie. Farbatlas und Lehrbuch der pädiatrischen Autopsieplanung für Studierende und Ärzte. Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York, 1984.
- Böhm N. Entwurf zur Weiterbildungsordnung mit dem Schwerpunkt der Kinder- und Entwicklungs-pathologie. 6. Arbeitsgespräch der Arbeitsgemeinschaft Kinderpathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, Graz, 14.-15. November 1992.
- Bollmann R, Kalache K, Mau H, Chaoui R, Tennstedt C. 1995. Associated malformations and chromosomal defects in congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther* 10: 52-59.
- Bollmann R, Chaoui R, Kalache K. 1997. Pränatale Diagnostik und Therapie an der Universitäts-Frauenklinik der Charité. *Humboldt-Spektrum* 2: 12-18.
- Briner J. Quo vadis Kinderpathologie? 14. Arbeitsgespräch der Arbeitsgemeinschaft Kinderpathologie, Berlin, 29. September - 01. Oktober 2000.
- Briner J. Festvortrag zum 65. Geburtstag von Prof. Dr. Dr. h.c. D. Harms. Kiel, 13. Januar 2001.
- Brown DL, Roberts DJ, Miller WA. 1994. Left ventricular echogenic focus in the fetal heart: pathologic correlation. *J Ultrasound Med* 13: 613-616.
- Brüning H und Schwalbe E. Handbuch der Allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie des Kindesalters. Bergmann, Wiesbaden, 1912-1924.
- Bundesärztekammer. 1993. Erhebung von Fehlbildungen. Empfehlung des wissenschaftlichen Beirats. *Deutsches Ärzteblatt* 90: 475-478.
- Busch C. 1992. Telepathology in Sweden. A national study including all histopathology and cytology laboratories. *Zentralbl Pathol* 138: 429-430.

- Busch C, Olsson S. 1995. Future strategy for telepathology in Sweden: higher resolution, real time transmission in a multipurpose work station for diagnostic pathology. *Arch Anat Cytol Pathol* 43: 242-245.
- Buselmaier W, Tariverdian G. Humangenetik. 2. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1999.
- Callaghan DA, Rowland TC, Goldman DE. 1964. Ultrasonics Doppler's observation of the fetal heart. *Obstet Gynecol* 23: 634.
- Carroll SG, Porter H, Abdel-Fattah S, Kyle PM, Soothill PW. 2000. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings in fetal brain abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16: 149-153.
- Chambers HM. 1992. The perinatal autopsy: a contemporary approach. *Pathology* 24: 45-55.
- Chaoui R, Bollmann R, Hoffmann H, Heling KS. 1991a. Sonoanatomie des fetalen Herzens. *Ultraschall Klin Prax* 6: 59-67.
- Chaoui R, Bollmann R, Hoffmann, Göldner B, Bartel J. 1991b. Fetal echocardiography. II. Normal and pathological anatomy in real-time ultrasonography. *Zentralbl Gynakol* 113: 1203-1212.
- Chaoui R, Bollmann R. 1994a. Fetal color Doppler echocardiography. Part 1: General principles and normal findings. *Ultraschall Med* 15 : 100-104.
- Chaoui R, Bollmann R. 1994b. Fetal color Doppler echocardiography. Part 2: Abnormalities of the heart and great vessels. *Ultraschall Med* 15: 105-111.
- Chaoui R, Bollmann R, Göldner B, Tennstedt C, Heling KS, Rogalski V. Fetal echocardiography: Multidisciplinary management, *Research in Perinatal Medicine* 3; in Grauel EL, Wauer RR (ed): An interdisciplinary approach. Berlin, Wiesbaden, Ullstein, Mosby, 197, 1994a.
- Chaoui R, Heling KS, Bollmann R. 1994b. Ultrasound measurements of the fetal heart in the 4-chamber image plane. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 54: 92-97.
- Chaoui R, Kalache K, Tennstedt C, Lenz F, Vogel M. 1999. Pulmonary arterial Doppler velocimetry in fetuses with lung hypoplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*: 179-185.
- Chaoui R, Kalache KD, Hartung J. 2001. Application of three-dimensional power Doppler ultrasound in prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 17: 22-29.
- Chescheir NC, Reitnauer PJ. 1994. A comparative study of prenatal diagnosis and perinatal autopsy. *J Ultrasound Med* 13: 451-456.
- Coerdts W, Rehder H, Gebauer HJ, Holzgreve W, Klink F, Miny P, Schulze B. 1988. Cardiac defects in chromosomally abnormal human embryos of 10-14 week's gestation. *Prenat Diag* 8: 647-659.
- Cohen MS. 2001. Fetal diagnosis and management of congenital heart disease. *Clin Perinatol* 28: 11-29.
- Connor JM, Ferguson-Smith MA. Essential medical genetics. 3rd edn Blackwell, Oxford, London, Edinburgh, 1993.
- Datta A, Rodenacker K. 1994. A knowledge acquisition tool in analytic pathology based on multi-media relational database. *Comput Methods Programs Biomed* 44: 119-130.
- De la Cruz MV, Nadal-Ginard. 1972. Rules for the diagnosis of visceral situs, truncocoanal morphologies, and ventricular inversions. *Am Heart J* 84: 19.
- Della Mea V. 1998. Image acquisition devices for telepathology. *Adv Clin Path* 2: 170.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft. 1992. Pränatale Diagnostik genetisch bedingter Defekte. Abschlussbericht, DFG, Bonn.
- Devald A, Cieperka M. 2001. Keine Pränatale Diagnostik ohne umfassende Beratung. *Deutsches Ärzteblatt* 13: 700-701.
- Dietel M, Dierks C, Hufnagl P, Schlag PM. 2000a. Automobile versus horse-immediate diagnostic section by telepathology. *Pathologe* 21: 391-395.
- Dietel M, Nguyen-Dobinsky TN, Hufnagl P. 2000b. The UICC Telepathology Consultation Center. International Union Against Cancer. A global approach to improving consultation for pathologists in cancer diagnosis. *Cancer* 89: 187-191.
- Dietel M, Hufnagl P et al. Arbeitspapier zur Telepathologie, Berufsverband Deutscher Pathologen e.V., auf der Basis eines Entwurfes von M. Dietel und P. Hufnagl, Version 2, Stand 8.5.2000c.

- Doerr W. 1955. Die formale Entstehung der wichtigsten Missbildungen des arteriellen Herzendes. *Beitr Path Anat* 115: 1-12.
- Doolittle MH, Doolittle KW, Winkelman Z, Weinberg DS. 1997. Color images in telepathology: how many colors do we need? *Hum.Pathol* 28: 36-41.
- Donald I, MacVicar J, Brown TG. 1958. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. *Lancet* i: 1188.
- Downey DB, Fenster A, Williams JC. 2000. Clinical utility of three-dimensional US. *Radiographics* 20: 559-571.
- Dudenhausen JW. 1992. Delivery in intrauterine growth retardation and prematurity. *Gynakologe* 25: 150-153.
- Dudenhausen JW, Bartnicki J. 1994. Fetal heart rate in infections, anemia and hydrops fetalis. *Gynakologe* 27: 170-173.
- Dunn BE, Choi H, Almagro UA, Recla DL, Krupinski EA, Weinstein RS. 1999. Routine surgical telepathology in the Department of Veterans Affairs: experience-related improvements in pathologist performance in 2200 cases. *Telemed J* 5: 323-337.
- Edwards RK, Ripley DL, Davis JD, Bennett BB, Simms-Cendan JS, Cendan JC, Stone IK. 2001. Surgery in the pregnant patient. *Curr Probl Surg* 38: 213-290.
- Eiben B, Hammans W, Trawicki W, Goebel R. 1998. Early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 18: 405-407.
- Eikelboom R H, Yogesan K, Barry CJ, Constable IJ, Tay-Kearney ML, Jitskaia L. 2001. Methods and limits of digital image compression of retinal images for telemedicine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 1916-1924.
- Elford DR. 1997. Telemedicine in northern Norway. *J Telemed Telecare* 3: 1-22.
- Essbach H. *Paidopathologie*. Georg Thieme-Verlag, Leipzig, 1961.
- Evans CD. 1995. Computer systems in dysmorphology. *Clin Dysmorphol* 4: 185-201.
- Födisch HJ. 1982. Pathologisch-anatomische Missbildungsdiagnostik-Heute. *Verh Dtsch Ges Path* 66: 37-52.
- Fox R. 1998. A study of the quality of perinatal autopsy in the former Northern region. *Br J Obstet Gynaecol* 105: 1040.
- Friemann J, Pickartz H. 2001. Selbstkontrolle ist kein Luxus! Rückgang der Obduktionszahlen gefährdet die ärztliche Qualitätssicherung. *Berliner Ärzte* 2: 12-18.
- Frommelt MA, Frommelt PC. 1999. Advances in echocardiographic diagnostic modalities for the pediatrician. *Pediatr Clin North Am* 46: 427-439.
- Ganslandt T, Korsching E, Muller ML, Herbst H, Spiegel HU, Prokosch HU, Senninger N. 2000. Telepathology network: conceptual groundwork and evaluation. *Stud Health Technol Inform* 77: 1122-1126.
- Grant HW, MacKinlay GA, Chambers SE, Keeling JW, Muir BB. 1993. Prenatal ultrasound diagnosis: a review of fetal outcome. *Pediatr Surg Int* .
- Hickey K, Gillan J. 1995. Should perinatal postmortems be carried out by specialist pathologists. *Br J Obstet Gynaecol* 102: 757-758.
- Hill LM, Macpherson T, Belfar HL, Kislak S. 1989. Role of the perinatal autopsy in evaluating unusual sonographic findings of intrauterine fetal death. *Am J Perinatol* 6: 331-333.
- Holzgreve W, Miny P, Schloo R, Tercanli S. 1995. Maternal serum screening for detection of fetal chromosome abnormalities. *Gynakologe* 28: 280-288.
- Hufnagl P, Nguyen-Dobinsky TN. 1999. Telemedizin – der Arzt aus dem Heim-PC. *Spektrum der Wissenschaft*: 92-97.
- Hufnagl P, Nguyen-Dobinsky TN. Telemedizin – Revolution im Gesundheitswesen – oder nur eine weitere Drehung der Kostenspirale? In: *Das Gesundheitswesen in Deutschland und Europa an der Schwelle zum 21. Jahrhundert - Wie krank ist unser Gesundheitssystem in Deutschland?* Edition Kunsthausle Singen, 2000a.

- Hufnagl P, Nguyen-Dobinsky TN, Stock B, Fiedler F, Dietel M. 2000b. Das Telepathologiesystem TPS 1 für Routine-Telepathologie. *Pathol Res Pract* 196: 450.
- Hufnagl P, Bayer G, Oberbarnscheidt P, Wehrstedt K, Guski H, Hauptmann S, Dietel M. 2000c. Comparison of different telepathology solutions for primary frozen section diagnostic. *Anal Cell Pathol* 21: 161-167.
- Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. 1999. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *Br Med J* 9: 81-85.
- ICD-10. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision. DIMDI. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. Version 1.0. 1994.
- Isaksen CV, Eik-Nes SH, Blaas HG, Torp SH. 1998. Comparison of prenatal ultrasound and postmortem findings in fetuses and infants with central nervous system anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 11: 246-253.
- Isaksen CV, Eik-Nes SH, Blaas HG, Tegnander E, Torp SH. 1999. Comparison of prenatal ultrasound and postmortem findings in fetuses and infants with congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 13: 117-126.
- Isaksen CV, Eik-Nes SH, Blaas HG, Torp SH. 2000a. Fetuses and infants with congenital urinary system anomalies: correlation between prenatal ultrasound and postmortem findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 15: 177-185.
- Isaksen CV, Eik-Nes SH, Blaas HG, Torp SH, van der Hagen CB, Ormerod E. 2000b. A correlative study of prenatal ultrasound and post-mortem findings in fetuses and infants with an abnormal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16: 37-45.
- Jakobs ME, van Lith JM, de Graaf IM, Knecht AC, Hoovers JM. 2000. Genetic analysis of fetal nucleated red blood cells from CVS washings. *Prenat Diagn* 20: 832-834.
- Jansen W, Baak JP, Smeulders AW, van Ginneken AM. 1989. A computer based handbook and atlas of pathology. *Pathol Res Pract* 185: 652-656.
- Jansen W, van Ginneken AM, Baak JP, Smeulders AW. 1989. Construction of the diagnostic encyclopedia workstation. Computerizing pathology for the pathologist. *Anal Quant Cytol* 11: 447-450.
- Johnson DD, Pretorius DH, Budorick NE, Jones MC, Lou KV, James GM, Nelson TR. 2000. Fetal lip and primary palate: three-dimensional versus two-dimensional US. *Radiology* 217: 236-239.
- Jona JZ. 1998. Advances in fetal surgery. *Pediatr Clin North Am* 45: 599-604.
- Kalousek DK, Wilson RD. Pathology of abortion: The embryo and the previable fetus. In: Wigglesworth JS, Singer DB. *Textbook of fetal and perinatal pathology*. 2nd Ed., Blackwell Scientific Publications, 1998.
- Kayser K. 1995. Telepathology in Europe. It's practical use. *Arch Anat Cytol Pathol* 43: 196-199.
- Kayser K, Fritz P, Drlicek M, Rahn W. 1995a. Aspects of telepathology in routine diagnostic work with specific emphasis on ISDN. *Arch Anat Cytol Pathol* 43: 216-218.
- Kayser K, Fritz P, Drlicek M, Rahn W. 1995b. Expert consultation by use of telepathology - the Heidelberg experiences. *Anal Cell Pathol* 9: 53-60.
- Kayser K, Szymas J, Weinstein R. 1999. Telepathology. Springer-Verlag, Heidelberg, New York.
- Keeling JW, MacGillivray I, Golding J, Wigglesworth J, Berry J, Dunn PM. 1989. Classification of perinatal death. *Arch Dis Child* 64: 1345-1351.
- Keen CE. 1995. Perinatal and infant postmortem examination. Postmortem reports provide valuable information. *BMJ* 310: 870.
- Keil L-B. 2001. Abenteuer DRG. Auswirkungen des neuen Vergütungssystems auf die ärztliche Arbeit. *Berliner Ärzte* 3: 13-18.
- Kirklin JW, Pacifico AD, Barger LM, Soto B. 1973. Cardiac repair in anatomically corrected malposition of the great arteries. *Circulation* 48: 153.
- Kjaer I, Graem N. 1990. Simple autopsy method for analysis of complex fetal cranial malformations. *Pediatr Pathol* 10: 717-727.

- Kloos K. 1982. Kyematopathologie. Grundlagen und Hinweise zur praktischen Handhabung pathologisch-anatomischer und histologischer Untersuchungen bei Aborten sowie Krankheits- und Todesfällen von Früh- und Reifgeborenen. *Pathologe* 3: 123–126.
- Kloos KF, Vogel M. Pathologie der Perinatalperiode; Grundlage, Methodik und erste Ergebnisse einer Kyematopathologie. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1974.
- Körner H, Bommer CH, Chaoui R, Tennstedt C, Bollmann R, Lehmann K. 1997. Karyotype findings in fetuses with cardiac abnormalities detected prenatally. *Med Genet* 9: 65.
- Körner H, Witkowski R. Humangenetik systematisch. UNI-MED Verlag AG, Bremen und Lorch/Württemberg, 1997.
- Kuliev AM, Modell B, Jackson L, Simpson JL, Brambati B, Rhoads G, Froster U, Verlinsky Y, Smidt-Jensen S, Holzgreve W, et al. 1993. Risk evaluation of CVS. *Prenat Diagn* 13: 197-209.
- Lattner S. et al. 1996. Visually weighted assessment of image degradation resulting from image compression. Medical imaging, Medical display 507-518 SPIE, Washington DC.
- Lefer LG. 1981. The problem-oriented autopsy. *N Engl J Med* 305: 769-770.
- Macpherson T, Favara B, Huff D, Jaffe R, Kinney H, Ophoven J, Valdes-Dapena M, Stocker JT. A model perinatal autopsy protocol. Society for Pediatric Pathology (SPP), AFIP, Washington DC, 1994.
- Manchester DK, Pretorius DH, Avery C, Manco-Johnson ML, Wiggins J, Meier PR, Clewell WH. 1988. Accuracy of ultrasound diagnoses in pregnancies complicated by suspect fetal anomalies. *Prenat Diagn* 8: 109-117.
- Manning N, Archer N. 2001. Treatment and outcome of serious structural congenital heart disease. *Semin Neonatol* 6: 37-47.
- Marcelo A, Fontelo P, Farolan M, Cualing H. 2000. Effect of image compression on telepathology. *Arch Pathol Lab Med* 124: 11.
- Maroteaux P, Le Merrer M. 1997. Clinical approach still has an important role in constitutional bone diseases. *J Pediatr Orthop B* 6: 1-6.
- Martinez-Frias ML, Frias JL, Opitz JM. 1998. Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet* 76: 291-296.
- Mauldin J. 2000. Prenatal diagnosis and fetal therapy - what lies in future? *Indian J Pediatr* 67: 899-905.
- Medeira A, Norman A, Haslam J, Clayton-Smith J, Donnai D. 1994. Examination of fetuses after induced abortion for fetal abnormality-a follow-up study. *Prenat Diagn* 14: 381-385.
- Meinel K. 1995. Pränatale sonographische Fehlbildungsdiagnostik in der gynäkologischen Praxis. *Ikon* 1: 14-17.
- Morrison JE. Fetal and Neonatal Pathology. Butterworths, London, 1952.
- Mulvey S, Wallace EM. 2000. Comparison of miscarriage rates between early and late amniocentesis. *Prenat Diagn* 20: 265-266.
- Müntefering H, Dallenbach-Hellweg G, Ratschek M. 1988. Pathologisch-anatomische Befunde bei der gestörten Frühschwangerschaft. *Gynäkologe* 21: 262-272.
- Murken J, Cleve H. Humangenetik. 6. Aufl. Enke-Verlag, Stuttgart 1996.
- National Advisory Board for CESDI. Post-Mortem Guidelines. National Advisory Board for CESDI, 1993.
- National Institute of Child Health and Development Amniocentesis register. 1978. The safety and accuracy of midtrimester amniocentesis. US Department of Health, Education and Welfare: 78-190.
- Neilson JP. 2000. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD000182.
- Neilson JP, Alfirevic Z. 2000. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD000073.
- Nicolaides KH, Heath V, Liao AW. 2000. The 11-14 week scan. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 14: 581-594.

- Nguyen-Dobinsky TN, Hufnagl P. 1997. Wie hoch ist der Turm von Babel in den Großkrankenhäusern? Informationsmanagement-Systeme in der Medizin: Probleme und Lösungsansätze. *Humboldt-Spektrum* 4: 12-17.
- Nordrum I, Engum B, Rinde E, Finseth A, Ericsson H, Kearney M, Stalsberg H, Eide TJ. 1991. Remote frozen section service: a telepathology project in northern Norway. *Hum Pathol* 22: 514-518.
- Nordrum I, Eide TJ. 1995. Remote frozen section service in Norway. *Arch Anat Cytol Pathol* 43: 253-256.
- Northern Perinatal Mortality Survey Steering Group, Annual Report 1995. Newcastle upon Tyne: Northern Maternity Survey Office, 1996.
- Oberholzer M, Fischer HR, Christen H, Gerber S, Bruhlmann M, Mihatsch MJ, Gahm T, Famos M, Winkler C, Fehr P, 1995. Telepathology: frozen section diagnosis at a distance. *Virchows Arch* 426: 3-9.
- OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. National Center for Biotechnology Information. Johns Hopkins University. 2001.
- Operationenschlüssel nach Paragraph 301 SGB V/ Internationale Klassifikation der Prozeduren in der Medizin Version 2.0 (Stand 15.11.2000).
- UNESCO, Pariser anatomische Nomenklatur (Nomina anatomica, UNESCO 1955).
- Pernkopf E, Wirtinger W. 1933. Die Transposition der Herzostien, ein Versuch der Klärung dieser Erscheinung. *Z Anat* 100: 563.
- Persons K, Palisson P, Manduca A, Erickson B J, Savcenko V. 1997. An analytical look at the effects of compression on medical images. *J Digit Imaging* 10 (8): 60, 66.
- POSSUM: Pictures of Standad Syndromes and Undiagnosed Malformations. C.P. Export Pty. Ltd. 613 St. Kilda Road, Melbourne 3004 Victoria, Australia.
- Potter EL. Pathology of the Fetus and the Newborn. Yearbook, Chicago, 1952.
- Queißer-Luft A, Schlaefel K, Schicketanz K-H, Spranger J. 1994. Erfassung angeborener Fehlbildungen bei Neugeborenen: Das Mainzer Modell. *Deutsches Ärzteblatt* 11: 498-500.
- Rehder H. 1983. Fetalpathologie im Rahmen pränataler Diagnostik. *Verh Dtsch Ges Pathol* 66: 58-74.
- Roberts DJ, Genest D. 1992. Cardiac histologic pathology characteristic of trisomies 13 and 21. *Hum Pathol* 23: 1130-1140.
- Rogers N, Furness P, Rashbass J. 2001. Development of a low-cost telepathology network in the UK National Health Service. *J Telemed Telecare* 7: 121-124.
- Rosen E. 1999. Telemedicine German-style. *Telemed Today* 7: 13-15.
- Rössle R. In Aschoff: Allgemeine Aetiologie, allgemeine pathologische Anatomie 8, I/1. 1936.
- Royal College of Pathologists. Guidelines for Post-Mortem Reports. London: Royal College of Pathologists, 1993.
- Rushton DI. 1995. Should perinatal post mortems be carried out by specialist pathologists? *Br J Obstet Gynecol* 102: 182-185.
- Rushton DI. 1998. Perinatal pathology: centralise or perish? *Br J Obstet Gynaecol* 105: 5-7.
- Rutledge JC, Weinberg AG, Friedman JM, Harrod MJ, Santos-Ramos R. 1986. Anatomic correlates of ultrasonographic prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 6: 51-61.
- Saling E, Arbin B. 1988. Historic landmarks of perinatal medicine in obstetrics. *J Perin Med* 16: 5-20.
- Schmidt V, Striebel W, Hufnagl P, Michelson G, Shanit D. MedStage - Eine Internet-basierte Plattform für telemedizinische Anwendungen. *Telemedizinführer Deutschland*, Ausgabe 2001, S. 352-355.
- Schwalbe E. Die Morphologie der Missbildungen des Menschen und der Tiere. Gustav Fischer-Verlag, Jena, 1906.
- Schwarzmann P, Binder B, Klose R, Kaeser M. 1998. Histkom - evaluation of active telepathology in fieldtests. *Adv Clin Path* 2: 135-138.
- Seppanen U. 1985. The value of perinatal post-mortem radiography. Experience of 514 cases. *Ann Clin Res* 17: 1-59.

- Sheaff MT, Hopster DJ. Post mortem technique handbook. Springer-Verlag, London, Berlin, Heidelberg, 2001.
- Shen-Schwarz S, Neish C, Hill LM. 1989. Antenatal ultrasound for fetal anomalies: importance of perinatal autopsy. *Paediatr Pathol* 9: 1-9.
- Shih JC, Jaffe R, Hsieh FJ. 2001. Three-dimensional ultrasonography in early pregnancy. *Semin Perinatol* 25: 3-10.
- Shinebourne EA, Macartney FJ, Anderson RH. 1976. Sequential chamber localisation - logical approach to diagnosis in congenital heart disease. *Br Heart J* 38: 327.
- Sohn Ch, Holzgreve W. Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 1995.
- Sorba M. Études de Pathologie foetale et néonatale. Rouge & Cie. S.A., Lausanne, 1948.
- Spackman K. Snomed RT and Snomed CT. 2000. Promise of an international clinical terminology. *MD Comput Nov-Dec*;17: 29.
- Spencer K, Spencer CE, Power M, Moakes A, Nicolaidis KH. 2000. One stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies: a report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester. *BJOG* 107: 1271-1275.
- Spranger J, Bernischke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, Pinsky L, Schwarzacher HG, Smith DW. 1982. Errors of morphogenesis: concepts and terms. Recommendation of an international working group. *J Pediatr* 100: 160-165.
- Spranger J, Maroteaux P. 1990. The lethal osteochondrodysplasias. *Advances in Human Genetics* 19.
- Stein R. 2001. Das DRG-Buch. *Berliner Ärzte* 3: 19.
- Steinwandt R. 1995. Universität Karlsruhe, Institut für Betriebs- und Dialogsysteme, http://i31www.ira.uka.de/~semin94/03_Wavelet/node4.html
- Stoll C, Garne E, Clementi M. 2001. Evaluation of prenatal diagnosis of associated congenital heart diseases by fetal ultrasonographic examination in Europe. *Prenat Diagn* 21: 243-252.
- Stowens D. Pediatric Pathology. Williams & Wilkins, Baltimore, 1959.
- Sun CC, Grumbach K, DeCosta DT, Meyers CM, Dungan JS. 1999. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings in fetal anomalies. *Pediatr Dev Pathol* 2: 131-142.
- Tabor A, Philip J, Masen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. 1986. Randomized controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk woman. *Lancet* 1: 1287-1292.
- Tavares P, Tavares A, Rendeiro P, Palmares C. 1998. Comparison between CVS and early amniocentesis. *Prenat Diagn* 18: 87.
- Tennstedt C, Hufnagl P, Nguyen-Dobinsky TN, Chaoui R, Bollmann R, Urban M, Körner H, Tietz S, Tietz P, Dietel M. 1997. Moderne, an klinischen Anforderungen orientierte Fetalautopsie unter Nutzung von informationstechnischen Methoden. *Pathologe* 6: 445-452.
- Tennstedt C, Chaoui R, Bollmann R, Körner H, Dietel M. 1998. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and morphological findings of fetal autopsy. *Pathol Res Pract* 194: 721-724.
- Tennstedt C, Chaoui R, Körner H, Dietel M. 1999. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities – results of a seven year necropsy study. *Heart* 82: 34-39.
- Tennstedt C, Meyer R, Hufnagl P, Vogel M, Chaoui R, Goltz D, Dietel M. 2000a. Sektionstechniken bei kongenitalen Herzfehlbildungen – Auswirkungen der Ergebnisse der pränatalen Diagnostik auf Sektionsplanung und -durchführung. *Pathologe* 21: 240-246.
- Tennstedt C, Sunkel-Wehrstedt K, Vogel M, Hufnagl P. 2000b. Diagnosis of congenital heart malformations - possibilities for the employment of telepathology. *Anal Cell Pathol* 21: 229-235.
- Tennstedt C, Chaoui R, Vogel M, Göldner B, Dietel M. 2000c. Pathologic correlation of sonographic echogenic foci in the fetal heart. *Prenat Diagn* 20: 287-292.
- Tennstedt C, Vogel M. 2000d. Autopsie von Feten: Vorschlag einer Untersuchungsstrategie als Entscheidungshilfe bei der Sektion von Feten mit spezieller Fragestellung. *Pathologe* 5: 382-387.

- Tennstedt C, Vogel M. 2000e. Die Rolle der Pathologie im Perinatalzentrum der Charité. *Humboldt-Spektrum* 4: 14-23.
- Tennstedt C, Hufnagl P, Chaoui R, Körner H, Dietel M. 2001a. Fetal autopsy: Essential changes in the last few years. *Eur J Obstet Gyn RB* 3970: 1-6.
- Tennstedt C, Hufnagl P, Körner H, Vogel M, Dietel M, Chaoui R. 2001b. Fetal autopsy: the most important contribution of pathology in a center for perinatal medicine. *Fetal Diagn Ther* (in press)
- Tennstedt C, Zscheschang P, Chaoui R, Urban M, Tinschert S, Vogel M, Körner H. 2001c. Congenital cardiac malformations in fetuses with chromosome 22q11.2 microdeletion (CATCH 22). *Elec J Pathol Histol* (in press)
- Tietz P. Attributierung von Bildern interdisziplinärer fetaler Untersuchungsbefunde in Datenbanken, Dissertation, Humboldt-Universität zu Berlin, 2000.
- Tietz S. Auswertung von fetalen Befunderfassungsbögen hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz und ihrer möglichen Verwaltung in Datenbanken, Dissertation, Humboldt-Universität zu Berlin, 2001.
- Toellner R. Illustrierte Geschichte der Medizin. Vaduz, 1992.
- Tröndle H, Fischer Th. Strafgesetzbuch und Nebengesetze. 50. Aufl., Verlag C.H. Beck, München, 2001.
- Valdés-Dapena M, Kalousek DK, Huff DS. Perinatal, fetal and embryonic autopsy. In: Gilbert-Barness E. *Potter's Pathology of the Fetus and Infant*. Mosby, St Luis, 1997.
- Van der Harten HJ, Brons JT, Schipper NW, Dijkstra PF, Meijer CJ, van Geijn HP. 1990. The prenatal development of the normal human skeleton: a combined ultrasonographic and post-mortem radiographic study. *Pediatr Radiol* 21: 52-56.
- Van Praagh R, Ongley PA, Swan HJC. 1964. Anatomic types of single or common ventricle in man: morphologic and geometric aspects of 60 necropsied cases. *Am J Cardiol* 13: 367.
- Van Praagh R. The segmental approach to diagnosis in congenital heart disease. In: *Birth defects: original article series*, vol VIII, 5, Bergsma D (ed), Williams and Wilkins Co, Baltimore 1972.
- Van Praagh R. 1977. Terminology of congenital heart disease: glossary and commentary. *Circulation* 56: 139-143.
- Van Praagh R, David I, Van Praagh S. 1982. What is a ventricle? The single ventricle trap. *Pediatr Cardiol* 2: 79-84.
- Virchow R. Die Sections-Technik. Berlin, 1893.
- Vogel M. Atlas der morphologischen Plazentadiagnostik. 2. Aufl., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York, 1996.
- Vogel M. 1997. Morphologische Befunde nach pränataler Ultraschalldiagnose. *Perinatal Medizin* 9: 12-14.
- Vujanic GM, Cartlidge PH, Stewart JH. 1998. Improving the quality of perinatal and infant necropsy examinations: a follow up study. *J Clin Pathol* 51: 850-853.
- Waldron G. 1995. Perinatal and infant postmortem examination. Quality of examinations must improve. *BMJ* 310: 870.
- Walsh DS, Johnson MP. 1999. Fetal interventions for obstructive uropathy. *Semin Perinatol* 23: 484-495.
- Walsh DS, Adzick NS. 2000. Fetal surgical intervention. *Am J Perinatol* 17: 277-283.
- Wang JZ, Nguyen J, Lo KK, Law C, Regula D. 1999. Multiresolution browsing of pathology images using wavelets. *Proc AMIA Symp*: 430-434.
- Wegener H-H. 2001. Politisch leichtsinniger Verzicht. *Berliner Ärzte* 2: 19.
- Wehrstedt K, Tennstedt C, Hufnagl P. 2000a. Improvement of fetal diagnostics using telepathology. *Telemedicine: Medicine and Communication*; Kluwer Academic/Plenum: 51-60.
- Wehrstedt K, Tennstedt C, Hufnagl P. 2000b. Telepathology in fetal pathology. *Elec J Pathol Histol September*: 6.3-09.
- Wehrstedt K. Möglichkeiten und Grenzen des Einsatzes der Telepathologie in der Fetalpathologie.

- Dissertation, Humboldt-Universität zu Berlin, 2001.
- Weinstein RS, Bhattacharyya A, Yu YP, Davis JR, Byers JM, Graham AR, Martinez R. 1995. Pathology consultation services via the Arizona - Internationale Telemedicine Network. *Arch Anat Cytol Pathol* 43: 219-226.
- Welch KK, Brown SA. 2000. The role of genetic counseling in the management of prenatally detected congenital heart defects. *Semin Perinatol* 24: 373-379.
- Weston MJ, Porter HJ, Andrews HS, Berry PJ. 1993. Correlation of antenatal ultrasonography and pathological examinations in 153 malformed fetuses. *J Clin Ultrasound* 21: 387-392.
- Wiedemann HR, Kunze J. Atlas der klinischen Syndrome für Klinik und Praxis. Schattauer, Stuttgart, New York, 1995.
- Wisser J. 1996. Obstetric ultrasonic studies in clinical practice. *Schweiz Rundsch Med Prax* 24: 1217-1220.
- Williams F, Moore M, 1997 Telemedicine: Its place on the information highway.
- Witkowski R, Prokop O, Ullrich E. Lexikon der Syndrome und Fehlbildungen: Ursachen, Genetik und Risiken. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1995.
- Wright C, Cameron H, Lamb W. 1998. A study of the quality of perinatal autopsy in the former northern region. The Northern Perinatal Mortality Survey Steering Group. *Br J Obstet Gynaecol* 105: 24-28.

8. Anhang

Danksagung

Für die Förderung der Arbeit und die ständige Begleitung möchte ich mich bei meinem Chef und Lehrer Herrn Prof. Dr. med. M. Dietel, Direktor des Instituts für Pathologie bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. M. Vogel, Leiter der Abteilung für Paidopathologie und Plazentologie des Instituts für Pathologie der Charité danke ich für die intensive fachliche Betreuung der vorliegenden Arbeit.

Für viele fruchtbare Diskussionen und die Unterstützung in technischen Fragen, bedanke ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. P. Hufnagl, Institut für Pathologie der Charité.

Herrn Prof. R. Bollmann, Leiter des Funktionsbereiches „Pränatale Diagnostik und Therapie“ der Frauenklinik der Charité, Herrn Prof. Dr. med. R. Chaoui und Herrn Dr. med. K. Heling, Herrn Dr. rer. medic. T.N. NguyenDobinsky, Funktionsbereich „Pränatale Diagnostik und Therapie“ der Frauenklinik der Charité, Frau Prof. Dr. med. H. Körner, Frau Dr. med. P. Zscheschang, Institut für Medizinische Genetik der Charité danke ich für die langjährige hervorragende Zusammenarbeit und ihre konstruktiven Vorschläge im Rahmen der Fertigstellung meiner Arbeit.

Für die Anfertigung von zahlreichen makroskopischen und mikroskopischen Aufnahmen, danke ich Frau Ch. Scholz, Fotographin am Institut für Pathologie der Charité.

Frau T. Ensikat möchte ich meinen Dank für die langjährige medizinischtechnische Unterstützung bei der Sektion von Feten aussprechen.

Kathrin SunkelWehrstedt hat entscheidend zum Gelingen der telepathologischen Studien beigetragen und viel Zeit ins Layout der Arbeit gesteckt.

Weiterhin danke ich den Doktorandinnen Sybill Tietz, Peter Tietz, Diane Golz und Anna Bergann für ihre geleistete Arbeit.

Bei meinen Eltern, Dr. med. habil. A. Tennstedt und Christa Tennstedt, die in mir die Liebe zur Medizin geweckt haben, bedanke ich mich für die langjährige Unterstützung und ihr großes Verständnis für alle Probleme im Laufe der Entstehung der Arbeit. Bei meiner Schwester, Dr. med. Andrea Tennstedt, möchte ich mich für motivierende Gespräche in schweren Stunden bedanken. Mein Sohn Jakob Tennstedt hat mich zum Lachen gebracht, wenn mir manchmal zum Weinen war.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung Bedeutung, Erläuterung

AFIP	Armed Forces Institute of Pathology
AFP	AlphaFetoProtein
AO	Aorta
AZ	Amniozentese
HCG	Human Chorion Gonadotropin
CATCH 22	Cardiac (Herzfehler), Abnormal facies, Thymic hypoplasia, Cleft palate, Hypocalcemia
CESDI	Confidential Enquiry into Stillbirths and Deaths in Infancy
CPA	Color-Power-Angiographie
CVS	Chorion Villous Sampling
CW	Doppler-Continuous-Wave-Doppler
DRG	Diagnosis Related Groups
FISH	Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung
FW	Fruchtwasser
ICD	International statistical classification of diseases
ICPM	Internationale Klassifikation der Prozeduren in der Medizin
ISDN	Integrated services digital Network
JPEG	Joint Photographic Experts Group, Standardbildformat für komprimierte Bilder
kB	Kilo Byte
LAN	Local area network
LDDb	London Dysmorphology Database
MB	Mega Byte
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man Gene Map
OSSUM	An Illustrated Database of Skeletal Dysplasias
PAPP-A	Plasma-Associated-Plasma-Protein
PC	Personalcomputer
PIA	Professional Image Archiving
POSSUM	Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations
PSNR	Peak Signal to Noise Ratio, Qualitätskriterium für Bildkompression
PW	Doppler-Pulsed-Wave-Doppler
RMS	Root Mean Square Error
SNOMED	Systematized Nomenclature of Medicine
SPP	Society of Pediatric Pathology
SSW	Schwangerschaftswoche

TIFF	Tagged Image File Format
TP	Truncus pulmonalis
TPS	Telepathologiesystem
UICC- TPCC	International Union Against Cancer - TelePathology Consultation Center
VCC	Ventriculocoronare Communication
WAVELET	Kompressionsalgorithmus, Standardbildformat für komprimierte Bilder

Eidesstattliche Erklärung

Gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

keine staatsanwaltlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,

von mir weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde

die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern und die Literatur vollständig angegeben sind und

mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 20.06.2001

Cornelia Tennstedt